

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-541464

(P2023-541464A)

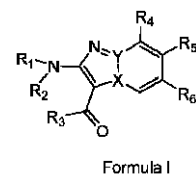
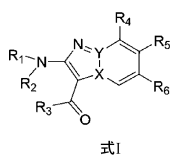
(43)公表日 令和5年10月2日(2023.10.2)

| (51)国際特許分類        |                                                                                                                                                                                                                                                        | F I     |        | テーマコード (参考) |                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|-------------|--------------------|
| C 0 7 D           | 471/04 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                       | C 0 7 D | 471/04 | 1 0 8 A     | 4 C 0 6 5          |
| A 6 1 P           | 25/00 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                        | A 6 1 P | 25/00  |             | 4 C 0 7 2          |
| A 6 1 P           | 29/00 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                        | A 6 1 P | 29/00  |             | 4 C 0 8 6          |
| A 6 1 P           | 37/06 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                        | A 6 1 P | 37/06  |             |                    |
| A 6 1 P           | 25/28 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                        | A 6 1 P | 25/28  |             |                    |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                        | 審査請求    | 未請求    | 予備審査請求      | 未請求 (全122頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号          | 特願2023-517408(P2023-517408)                                                                                                                                                                                                                            |         |        |             |                    |
| (86)(22)出願日       | 令和3年9月14日(2021.9.14)                                                                                                                                                                                                                                   |         |        |             |                    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和5年5月12日(2023.5.12)                                                                                                                                                                                                                                   |         |        |             |                    |
| (86)国際出願番号        | PCT/IB2021/058378                                                                                                                                                                                                                                      |         |        |             |                    |
| (87)国際公開番号        | WO2022/058890                                                                                                                                                                                                                                          |         |        |             |                    |
| (87)国際公開日         | 令和4年3月24日(2022.3.24)                                                                                                                                                                                                                                   |         |        |             |                    |
| (31)優先権主張番号       | 63/078,372                                                                                                                                                                                                                                             |         |        |             |                    |
| (32)優先日           | 令和2年9月15日(2020.9.15)                                                                                                                                                                                                                                   |         |        |             |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                                                                                                 |         |        |             |                    |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く                                                                            |         |        |             |                    |
| (71)出願人           | 520116713<br>ファースト・バイオセラピューティクス・インコーポレイテッド<br>1ST BIOTHERAPEUTICS, INC.<br>大韓民国 キョンギド ヨンインシ スジグ<br>カンキョウミニュブ カンキョチュンア<br>ンロ 338<br>110002860<br>弁理士法人秀和特許事務所<br>リ, ジンファ<br>大韓民国 キョンギド 16876 ヨン<br>インシ スジグ チュクチョンロ 267<br>802-1501<br>チョ, スヨン<br>最終頁に続く |         |        |             |                    |
| (74)代理人           |                                                                                                                                                                                                                                                        |         |        |             |                    |
| (72)発明者           |                                                                                                                                                                                                                                                        |         |        |             |                    |
| (72)発明者           |                                                                                                                                                                                                                                                        |         |        |             |                    |

(54)【発明の名称】 2-アミノ-3-カルボニルイミダゾピリジン及びピラゾロピリジン化合物

## (57)【要約】

本開示は、式 (I)



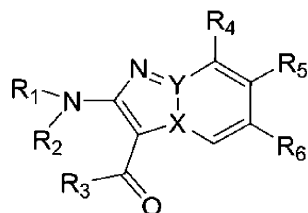
の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、この化合物を含む医薬組成物、及びこの化合物を使用する、炎症性及び自己免疫性疾患、特に神経炎症疾患の、治療又は予防方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



式I

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

$R^1$  及び  $R^2$  は独立して、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  カルボシクリル、 $C_1 \sim C_4$  アルカノイル、 $-(CO)C_3 \sim C_6$  カルボシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各  $R^1$  及び  $R^2$  は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される 1 つ又は複数の基により場合により置換され、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は共に 5 員環複素環を形成し、

$R^3$  は、 $-H$ 、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-O$ -シクロアルキル、 $-O$ -ヘテロシクリル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_c$ -アルキル、 $-NR_c$ -シクロアルキル、 $-NR_c$ -ヘテロシクリル、 $-NR_c$ -アリール、 $-NR_c$ -ヘテロアリール、 $-NR_c-NR_cC(=O)R_c$  又は  $-CF_3$  であり、 $R^3$  は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される 1 つ又は複数の基により場合により置換され、

20

$R^4$  及び  $R^5$  は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、アミノ、 $-SCH_3$ 、又は  $-CN$  であり、

$R^6$  は、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR_c$ -アリール、 $-NR_c$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリールからなる群より選択され、 $R^6$  は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アルコキシアルケニル、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、及び  $-OC(=O)NR_aR_b$  からなる群より選択される 1 つ又は複数の基により場合により置換され、

30

$R_a$  及び  $R_b$  は独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル、又はハロアルキルであり、

$R_c$  は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、又はシクロプロピルであり、そして

40

Y が C である場合 X は N である、又は Y が N である場合 X は C である、

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

$R^3$  は、 $-H$ 、メチル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、ピリジニル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ピラゾリル、アゼチジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、シクロプロピルアミノ、及びインダゾリルからなる群より選択され、 $R^3$  は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される 1 つ又は複数の基により場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

50

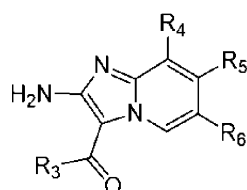
$R^6$  は、ブロモ、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アザーインドリニル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロピリジニル、イミダゾロピリミジニル、イミダゾロピラジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロトリアジニル、プリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキソインドリニル、キノリニル、アザーキノリニル、イソキノリニル、アザーイソキノリニル、キナゾリニル、アザーキナゾリニル、キノキサリニル、アザーキノキサリニル、ナフタレニルからなる群より選択され、 $R^6$  は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、及びアルコキシアルケニルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換される、請求項1又は2に記載の化合物。

10

【請求項4】

前記化合物が、式(II)

【化2】



式II

20

の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩から選択され、

$R^3$  は、 $-H$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-O-$ シクロアルキル、 $-O-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-NR_c-$ アルキル、 $-NR_c-$ シクロアルキル、 $-NR_c-$ ヘテロシクリル、 $-NR_c-$ アリール、 $-NR_c-$ ヘテロアリール、 $-NR_c-NR_cC(=O)R_c$  又は  $-CF_3$  であり、 $R^3$  は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換され、

30

$R^4$  及び  $R^5$  は独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、アミノ、 $-SCH_3$ 、又は  $-CN$  であり、

$R^6$  は、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR_c-$ アリール、 $-NR_c-$ ヘテロアリール、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリールからなる群より選択され、 $R^6$  は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アルコキシアルケニル、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、及び  $-OC(=O)NR_aR_b$  からなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換され、

40

$R_a$  及び  $R_b$  は独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル、又はハロアルキルであり、

$R_c$  は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、又はシクロプロピルである、

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 5】

R<sup>3</sup> は、フルオロシクロプロピルであり、R<sup>6</sup> は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及び *tert*-ブトキシカルボニルからなる群より選択される 1 つ又は複数の基により場合により置換されたインドリルである、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

(2-アミノ-6-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-インドール-7-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-8-フルオロ-6-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-8-フルオロ-6-(1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

*tert*-ブチル 3-(2-アミノ-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロ

10

20

30

40

50

パンー１－カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－６－イル) －１Ｈ－インドール－１－カルボン酸、及び

(２－アミノ－６－(１Ｈ－インドール－３－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノンからなる群より選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

前記化合物は、

(２－アミノ－６－(４－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(４－クロロ－１Ｈ－インドール－５－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(１Ｈ－インドール－５－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(１Ｈ－インドール－４－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(５－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(２－アミノ－６－(６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン、及び

(２－アミノ－６－(６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン

からなる群より選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

R<sup>3</sup> は、フルオロシクロプロピルであり、R<sup>6</sup> は、ブromo、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アザ－インドリニル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロピリジニル、イミダゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロトリアジニル、プリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキシインドリニル、キノリニル、アザ－キノリニル、イソキノリニル、アザ－イソキノリニル、キナゾリニル、アザ－キナゾリニル、キノキサリニル、アザ－キノキサリニル、ナフタレニルからなる群より選択され、R<sup>6</sup> は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、及びアルコキシアルケニルからなる群より選択される１つ又は複数の基により場合により置換される、請求項４に記載の化合物。

【請求項９】

前記化合物は、

(２－アミノ－６－ブromoイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－３－イル) ((1S, 2S)－２－フルオロシクロプロピル) メタノン；

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(チオフエン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

10

(2-アミノ-6-(2, 3-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2, 5-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

20

(2-アミノ-6-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(フラン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

30

(2-アミノ-6-(5-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-メチルチオフエン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(チアゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

40

(2-アミノ-6-(2-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

1-(4-(2-アミノ-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イルyl)-3-メチルフェニル)エタン-1-オン;

(2-アミノ-6-(4-モルホリノフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

50

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(S)-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(7-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(6-フルオロ-5-メチル-7-(メチルチオ)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(ベンゾフラン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-クロロ-7-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-クロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

10

20

30

40

50

(2-アミノ-6-(1H-インダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-8-フルオロ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

10

(2-アミノ-8-フルオロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

20

(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1,4-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

30

(2-アミノ-6-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(キノリン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(イソキノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(オトリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

40

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

tert-ブチル 2-(2-アミノ-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸;

tert-ブチル 3-(2-アミノ-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸;

50

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-ピロール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(1H-ピロール-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(3-フルオロプロピル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(3-フルオロプロピル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-アミノ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-アミノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

tert-ブチル(2-(2-アミノ-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)ベンジル)カルバミン酸;

(2-アミノ-6-(2-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(2-アミノ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

10

20

30

40

50

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-((E)-2-メトキシビニル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-ビニルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-フルオロ-2-メチル-3-(メチルアミノ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-(ジメチルアミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-((3-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-アミノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン、及び

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェノキシ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン  
からなる群より選択される、請求項 8 に記載の化合物。

#### 【請求項 10】

R<sup>3</sup> は、シクロプロピルであり、R<sup>6</sup> は、ブromo、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アザーインドリニル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロピリジニル、イミダゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロトリアジニル、プリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキソインドリニル、キノリニル、アザーキノリニル、イソキノリニル、アザーイソキノリニル、キナゾリニル、アザーキナゾリニル、キノキサリニル、アザーキノキサリニル、ナフタレニルからなる群より選択され、R<sup>6</sup> は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、及びアルコキシアルケニルからなる群より選択される 1 つ又は複数の基で場合により置換される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

前記化合物は、

(2-アミノ-6-ブromoイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン;

(2-アミノ-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン、及び

(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン

からなる群より選択される、請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sup>3</sup> は、メチル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、ピリジニル、フェニル、シクロブチル、ピラゾリル、アゼチジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、シクロプロピルアミノ、及びインダゾリルからなる群より選択され、R<sup>3</sup> は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される 1 つ又は複数の基により場合により置換される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

- 1 - (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (フェニル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (シクロブチル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノン;
- 1 - (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン;
- 1 - (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ペンタン - 1 - オン;
- tert - ブチル 2 - (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 1 - カルボン酸;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (アゼチジン - 2 - イル) メタノン;
- tert - ブチル 3 - (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アゼチジン - 1 - カルボン酸;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (アゼチジン - 3 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (1 H - インドール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (4 - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリミジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリミジン - 4 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリミジン - 4 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (ピリミジン - 2 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (4 - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (アゼチジン - 3 - イル) メタノン;
- (2 - アミノ - 6 - (4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (アゼチジン - 3 - イル) メタノン;

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (アゼチジン-3-イル) メタノン;  
 (2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (ピリミジン-4-イル) メタノン;  
 (2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (ピリミジン-2-イル) メタノン;  
 (2-アミノ-6-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) イミダゾ [1,  
 2-a] ピリジン-3-イル) (アゼチジン-3-イル) メタノン;  
 (2-アミノ-6-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) イミダゾ [1,  
 2-a] ピリジン-3-イル) (ピロリジン-3-イル) メタノン;  
 (2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (ピロリジン-3-イル) メタノン;  
 (2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)  
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (ピロリジン-3-イル) メタノン;  
 2-アミノ-N-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-  
 メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;  
 2-アミノ-N-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダ  
 ザ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド;  
 N'-アセチル-2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1,  
 2-a] ピリジン-3-カルボヒドラジド;  
 メチル 2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a  
 ] ピリジン-3-カルボン酸;  
 2-アミノ-6-(5-クロロ-7-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-1H-イン  
 ダゾール-4-イル)-N-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カル  
 ボキサミド、及び  
 (3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル 2-アミノ-6-(5-ク  
 ロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1H-インダゾール-4-イル) イミダゾ [1,  
 2-a] ピリジン-3-カルボン酸

10

20

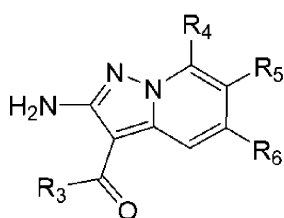
からなる群より選択される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物は、式 (III)

30

【化 3】



式III

の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩から選択され、

40

R<sup>3</sup> は-H、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘ  
 テロアリール、-O-シクロアルキル、-O-ヘテロシクリル、-O-アリール、-O-  
 ヘテロアリール、-NR<sub>c</sub>-アルキル、-NR<sub>c</sub>-シクロアルキル、-NR<sub>c</sub>-ヘテロシ  
 クリル、-NR<sub>c</sub>-アリール、-NR<sub>c</sub>-ヘテロアリール、-NR<sub>c</sub>-NR<sub>c</sub>C(=O)  
 R<sub>c</sub> 又は-CF<sub>3</sub>であり、各炭素は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキ  
 ル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ又は複数の基により  
 場合により置換され、

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は独立して、-H、-OH、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アル  
 コキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアルキル、アミノ、-  
 SCH<sub>3</sub>、又は-CNであり、

50

$R^6$  は、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  カルボシクリル、複素環、アリール、ヘテロアリール、 $-NR_c$ -アリール、 $-NR_c$ -ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリールからなる群より選択され、 $R^6$  は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、 $-NO_2$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、及び $-OC(=O)NR_a R_b$ からなる群より選択される1つ又は複数の基により任意選択的に置換され、

$R_a$  及び  $R_b$  は独立して、 $-H$ 、ハロ、アミノ、アルキル、又はハロアルキルであり、そして

$R_c$  は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、又はシクロプロピルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記化合物は、

(2-アミノ-5-(1H-インドール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン；

(2-アミノ-5-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン、又は

(2-アミノ-5-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノンである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

$R^1$  及び  $R^2$  は独立して、 $-H$ 、アルキル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、若しくはメチルアミノエチルである、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は、共に 5 員環複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン；

(2-(2-アミノエチル)アミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン；

N-アセチル-N-(3-アセチル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド；

(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン；

(2-(ジメチルアミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン；

tert-ブチル(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)カルバミン酸；

(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン；

(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン；

N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((1S, 2S)-2-フル

10

20

30

40

50

オロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド、及び

N-(3-アセチル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

からなる群より選択される、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

前記塩は、塩酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、又はマレイン酸塩である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

治療有効量の請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項20】

神経変性疾患を治療するのに有用な1つ又は複数の有効成分をさらに含有する、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

対象の炎症性及び自己免疫性疾患を治療する方法であって、

前記方法は、

炎症性及び自己免疫性疾患の治療を必要とする前記対象に治療有効量の請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む、

方法。

【請求項22】

前記炎症性及び自己免疫性は、神経炎症疾患である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記神経炎症疾患は、 $\alpha$ -シヌクレイン病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症(MSA)、アルツハイマー病、又は筋萎縮性側索硬化症(ALS)である、請求項21又は22に記載の方法。

【請求項24】

前記対象は、ヒトである、請求項21～23のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2020年9月15日に出願された米国仮特許出願第63/078,372号明細書に対する利益及び優先権を主張する。この段落において特定された出願の開示全体は、参照により本明細書に援用される。

【0002】

本開示は概して、酵素阻害活性を有する化合物、この化合物を含有する医薬組成物、及び疾患を治療するためのこの化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

受容体共役タンパク質キナーゼ(RIPK)は、炎症及び自然免疫において重要な役割を有するSer/Thr及びTyrosineキナーゼのファミリーである。RIPK1及びRIPK3のキナーゼ活性は、サイトカインのTNF $\alpha$ ファミリー、インターフェロン(IFN)及びトール様受容体(TLR)リガンドを含む、複数の刺激による、ネクロトシス性細胞死(necroptotic cell death)経路の活性化に重大な意味を持つことが分かった(Christofferson及びYuan, 2010; Vanlangenakkerら., 2012)。重要なことに、RIPK1/3キナーゼは、脳卒中、心筋梗塞、網膜損傷、致死性全身性炎症反応症候群(SIRS)及び慢性の腸及び皮膚の炎症(chronic gut and skin inflammati

10

20

30

40

50

on)、並びに急性膵炎を含む、現在有効な治療法がない様々な病的状況と関係づけられてきた(Linkermann and Green, 2014)。

#### 【0004】

RIPK2は、NF- $\kappa$ B, マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)及びアポトーシスの活性化に関与する別のRIPキナーゼである。RIPK2のキナーゼ活性は、NF- $\kappa$ B及びMAPK JNK(「Jun N末端キナーゼ」)を経由するシグナル伝達にとって必要ではないが、MAPK ERK2の活性化には必要とされる。RIPK2の最も特徴づけられた機能は、RIPK2がNOD(「ヌクレオチド結合オリゴマー化領域」)タンパク質NOD1及びNOD2からのシグナル伝達を媒介することであり、これらのタンパク質は、マクロファージの細菌ペプチドグリカンに応答して炎症促進性及び抗菌応答を活性化する細胞質病原認識受容体である。NOD1及びNOD2は、カスパーゼ動員ドメイン(CARD)、ヌクレオチド結合ドメイン及びロイシンリッチリピートからなる相同タンパク質である。NOD1又はNOD2は、リガンドを認識した後、CARD-CARD同型相互作用(homotypic interactions)を経由してRIPK2を動員する。このプロセスによりRIPK2のユビキチン化並びにTAK1及びIKK複合体の活性化が促進され、これによりマクロファージが炎症促進性サイトカインを産生するだけでなく、NF- $\kappa$ B及びMAPKが活性化される。RIPK2はまた、XIAP(「X染色体連鎖アポトーシス抑制タンパク質」)、cIAP1及びcIAP2、PEL13並びにLUBACを含む、様々なユビキチンE3リガーゼをNOD2複合体に動員する。XIAPが欠乏すると、NOD1又はNOD2が媒介するRIPK2のユビキチン化及び炎症性シグナル伝達が障害される。XIAPは、RIPK2のキナーゼドメインへの結合を経由してNOD2-RIPK2複合体に動員され、これによりRIPK2がK63連鎖ユビキチン化されLUBACが動員され、そしてこれによりマクロファージがサイトカインを産生するだけでなく、NF- $\kappa$ B及びMAPKが効率的に活性化される。RIPK2のユビキチン化部位(Lys209、Lys410及びLys538)は、RIPK2がNOD1及びNOD2を経由してシグナル伝達を媒介する機能に必須である。RIPK2のD146Nキナーゼを不活性化した変異体は、XIAPに結合し、NOD2シグナル伝達を活性化する能力を保持しており、このことはRIPK2のキナーゼ活性はNOD1及びNOD2を経由するシグナル伝達のためには必要とされないことを示唆する。

#### 【0005】

NOD2-RIPK2経路は、炎症性腸疾患(IBD)を含む、肉芽腫性炎症性疾患におけるこのシグナル伝達ノードの役割のため、格別の関心を引いている。このような病態は、この経路の正又は負のいずれかの調節不全から起こってよい(Carusora、2014; Jostinsら、2012; Philpottら、2014)。NOD2の遺伝的変異体は、クローン病の最も強力な感受性因子である(Hugotら、2001; Jostinsら、2012; Oguraら、2001a)。NOD2のMDPに対する結合を抑制するクローン病関連変異があると、NOD1を含む、他のパターン認識受容体からの過剰な炎症性シグナル伝達を誘導することができる(Couturier-Maillardら、2013; Inoharaら、2003)。対照的に、2番目に主要なクローン病の感受性因子である、ATG16L1に変異があると、NOD2との抑制性相互作用を妨害し、結果的にRIPK2の活性化が増大する(Sorbaraら、2013)。過剰なRIPK2活性化は、小児クローン病でも報告されている(Negroniら、2009)。さらに、NOD2-RIPK2経路における機能の増加は、ブラウ症候群、若年発症サルコイドーシス、アレルギー性気管支炎、及び多発性硬化症と関連づけられた(Gohら、2013; Junら、2013; Shawら、2011)。全体的に見て、これらのデータから、RIPK2はIBD病態形成を理解するための重要な分子及び神経炎症疾患を含む、広範囲の炎症性及び自己免疫性疾患の潜在的な治療標的として確立される。

#### 【0006】

$\alpha$ -シヌクレインは、 $\beta$ -及び $\gamma$ -シヌクレイン並びにシノレチンを含むタンパク質の大きなファミリーの一部である。 $\alpha$ -シヌクレインは、シナプスに関連した正常な状態で発現し、神経可塑性、学習及び記憶に役割を果たすと考えられている。いくつかの研究では、 $\alpha$ -シヌクレインがパーキンソン病の病因において中心的な役割を果たしていることが示唆されている。タンパク質のミスフォールディング及び凝集を増加させる $\alpha$ -シヌクレインタンパク質の分子変化は、疾患の病因において直接的な役割を有する。 $\alpha$ -シヌクレインの凝集は、パーキンソン病及び $\alpha$ -シヌクレイン病の病理学的特徴であるレビー小体及び好中球の形成に関与する。チロシンキナーゼ c-a b l の活性化は、 $\alpha$ -シヌクレイン誘発性神経変性に関与する。

【0007】

チロシンキナーゼ c-a b l は、成長、生存及びストレス応答を含む広範な細胞プロセスに関与する、厳密にレギュレーションされた非レセプタータンパク質チロシンキナーゼであり (Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5:33-44)、c-a b l は、いくつかの細胞プロセスのレギュレーションに関与し、神経発生を制御することにより中枢神経系の発達に関与している。さらに最近では、種々の実験モデル系からの証拠の増加により、c-a b l が、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ニーマンピック型C型疾患及びタウオパシーにおいて活性化されることも明らかになっている (Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No. 11)。

【0008】

ストレスシグナル伝達非レセプター型チロシンキナーゼ c-a b l は、チロシンリン酸化を介して、パーキンソンを散发性パーキンソン病と結びつける。c-a b l によるパーキンのチロシンリン酸化は、散发性パーキンソン病においてパーキン機能の喪失及び疾患進行をもたらす主要な翻訳後修飾である。c-a b l の阻害により、パーキンソン病の進行を阻止するための新たな治療機会が提供される (The Journal of Neuroscience, 2011, 31(1):157-163)。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動ニューロンの進行性死を特徴とする致死的な神経変性疾患である。低分子干渉RNA (siRNA) によるc-a b l のノックダウンによっても、ALS運動ニューロン変性が救済された (Imamura et al., Sci. Transl. Med. 9, 2017)。多系統萎縮症 (MSA) は、現在の処置法がなく、稀で急速進行性の神経変性疾患である。MSAでは、黒質、線条体、オリブ橋小脳構造及び脊髄のニューロン及びオリゴデンドロサイトに $\alpha$ -シヌクレインが蓄積する (J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2016; 123(6))。

【0009】

チロシンキナーゼ阻害剤であるニロチニブの投与により、トランスジェニックモデル及びレンチウイルス遺伝子導入モデルにおいて、c-a b l 活性が低下し、 $\alpha$ -シヌクレインのオートファジークリアランスが改善される。マウス前脳におけるc-a b l の活性化により、海馬及び線条体における神経変性が誘発される。したがって、リン酸化を介したc-a b l 活性の向上は、パーキンソン病及び他の神経変性疾患で検出される $\alpha$ -シヌクレイン病態と関連することができる (Hum Mol Genet. 2013 Aug 15)。c-a b l は、 $\alpha$ -シヌクレイン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、レビー小体を伴う認知症及びMSAについての可能性のある治療ターゲットである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本開示は、RIPK2及びc-a b l キナーゼ阻害活性を有する化合物、この化合物を含有する組成物、並びに特に神経炎症疾患である、炎症性及び／又は自己免疫性疾患を治療するのに役立つ方法を提供する。ある実施形態において、この化合物は、式(I)の化

10

20

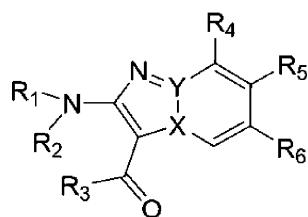
30

40

50

合物である。

【化 1】



式I

10

【0011】

別の実施形態において、本開示は、治療有効量の本明細書に記載される化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

さらに別の実施形態において、本開示は、神経変性疾患の抑制又は治療を必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載される1つ又は複数の化合物を投与することを含む、神経変性疾患の抑制又は治療方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

下記説明は、本質的には例示のみであり、本開示、適用又は使用を制限することを意図するものではない。

20

【0014】

定義

【0015】

本開示で使用される一般的な用語を、明確性のために本明細書で定義する。

【0016】

本明細書において、「置換基」、「ラジカル (radical)」、「基 (group)」、「部分」及び「フラグメント (fragment)」という用語は、互換的に使用される。

【0017】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素  $sp^2$  二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。実施態様において、アルケニルは、2～12個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様においては、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル基又は  $C_2 \sim C_6$  アルケニル基である。アルケニル基の例としては、エチレン又はビニル ( $-CH=CH_2$ )、アリル ( $-CH_2CH=CH_2$ )、シクロペンテニル ( $-C_5H_7$ ) 及び5-ヘキセニル ( $-CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0018】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、 $RO-$ であり、Rは、アルキルである。アルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ及びプロポキシが挙げられる。

40

【0019】

本明細書で使用する場合、「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基により置換されているアルキル部分を指す。アルコキシアルキル基の例としては、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル及びエトキシエチルが挙げられる。

【0020】

本明細書で使用する場合、「アルコシカルボニル」という用語は、 $ROC(O)-$ であり、Rは、本明細書で定義されたアルキル基である。種々の実施形態においては、Rは、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル基又は  $C_1 \sim C_6$  アルキル基である。

【0021】

50

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。実施態様において、アルキルは、1～12個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様においては、アルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルが挙げられるが、これらに限定されない。「低級アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキルを意味する。

【0022】

本明細書で使用する場合、「 $C_1 \sim C_6$ 」という用語が使用される場合、この用語は、炭素原子の数が、1～6個であることを意味する。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、炭素数が1～6の任意の整数であるアルキルを意味する。

10

【0023】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」という用語は、1つ又は複数のアルキル基により置換されているアミノ基を指す。「 $N-(\text{アルキル})\text{アミノ}$ 」は、 $RNH-$ であり、「 $N, N-(\text{アルキル})_2\text{アミノ}$ 」は、 $R^2N-$ であり、R基は、本明細書で定義されたアルキルであり、同じか又は異なる。種々の実施態様においては、Rは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。アルキルアミノ基の例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びメチルエチルアミノが挙げられる。

【0024】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基により置換されているアルキル部分を指し、アルキルアミノは、本明細書で定義されたとおりである。アルキルアミノアルキル基の例としては、メチルアミノメチル及びエチルアミノメチルが挙げられる。

20

【0025】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素sp三重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭素鎖基を指す。実施態様においては、アルキニルは、2～12個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様においては、アルキニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基又は $C_2 \sim C_6$ アルキニル基である。アルキニル基の例としては、アセチレン( $-C \equiv CH$ )及びプロパルギル( $-CH_2C \equiv CH$ )が挙げられる。

30

【0026】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、各環において最多で7個の原子の任意の単環式又は二環式炭素環を指し、少なくとも1つの環は、芳香族又は5員環若しくは6員環のシクロアルキル基と縮合している炭素環式芳香族基を含む5～14個の炭素原子の芳香環系である。アリール基の代表例としては、フェニル、トリル、キシリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル及びインダニルが挙げられるが、これらに限定されない。炭素環式芳香族基は、非置換であってもよく、又は場合により置換されてもよい。

【0027】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、少なくとも1つの飽和又は部分不飽和環構造を含有し、環炭素を介して結合しているヒドロカルビル基である。種々の実施態様においては、この用語は、飽和又は部分不飽和 $C_3 \sim C_{12}$ 環状部分を指し、シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキルオキシ」は、 $RO-$ であり、Rは、シクロアルキルである。

40

【0028】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、クロロ( $-Cl$ )、ブロモ( $-Br$ )、フルオロ( $-F$ )又はヨード( $-I$ )を指す。「ハロアルコキシ」

50

は、1つまたは複数のハロ基により置換されているアルコキシ基を指し、ハロアルコキシ基の例としては、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$  及び  $-\text{OCH}_2\text{F}$  が挙げられるが、これらに限定されない。「ハロアルコシアルキル」は、ハロアルコキシ基により置換されているアルキル部分を指し、ハロアルコシは、本明細書で定義されたとおりである。ハロアルコシアルキル基の例としては、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル及びトリフルオロメトキシエチルが挙げられる。「ハロアルキル」は、1つまたは複数のハロ基により置換されているアルキル部分を指す。ハロアルキル基の例としては、 $-\text{CF}_3$  及び  $-\text{CHF}_2$  が挙げられる。

#### 【0029】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、鎖中に2～14個の炭素（いくつかの実施態様においては、2～10個の炭素）を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を指し、この炭素のうちの1つまたは複数は、S、O、P及びNから選択されるヘテロ原子により置換されている。例示的なヘテロアルキルとしては、アルキルエーテル、第二級及び第三級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィド及び同種のもものが挙げられる。

10

#### 【0030】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、以下で定義されたヘテロアリアルを含み、2～14個の環炭素原子、及び環炭素原子に加えて、P、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子の飽和又は部分的な飽和単環式、二環式又は三環式基を指す。種々の実施形態においては、ヘテロ環基は、炭素を介して又はヘテロ原子を介して他の部分に結合しており、炭素又はヘテロ原子において場合によって置換されている。ヘテロシクリルの例としては、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフタピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾリル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチエニル並びにそれらのN-オキシドが挙げられる。「ヘテロシクリルオキシ」は、 $\text{RO}-$ であり、Rは、ヘテロシクリルである。「ヘテロシクリルチオ」は、 $\text{RS}-$ であり、Rは、ヘテロシクリルである。

20

30

40

#### 【0031】

本明細書で使用する場合、「3又は4員環のヘテロシクリル」という用語は、3又は4個の環原子を有する単環を指し、少なくとも1つの環原子は、N、O及びSからなる群より選択されるヘテロ原子である。3又は4員環のヘテロシクリルの非限定的な例としては、アジリジニル、2H-アジリニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、2,3-ジヒドロアゼチル、アゼチル、1,3-ジアゼチジニル、オキセタニル、2H-オキセチル、チエタニル及び2H-チエチルが挙げられる。

50

## 【0032】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、各環中に最多で7個の原子を有する単環式、二環式又は三環式環を指し、少なくとも1つの環は芳香族であり、各環中にN、O及びSからなる群より選択される1～4個のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、イミダゾリル、ピラニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、チアナフテニル及びピラジニルが挙げられる。ヘテロアリールの結合は、芳香環を介して又はヘテロアリールが二環式若しくは三環式であり、環の1つが芳香族でないか若しくはヘテロ原子を含まない場合、非芳香環若しくはヘテロ原子を含有しない環を介して起こってよい。また、「ヘテロアリール」は、任意の窒素含有ヘテロアリールのN-オキシド誘導体を含むとも理解される。「ヘテロアリールオキシ」はRO-であり、Rは、ヘテロアリールである。

10

## 【0033】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアлкоキシ」という用語は、ヒドロキシル基(-OH)により置換されているアルコキシ基を指し、アルコキシは、本明細書で定義されたとおりである。ヒドロキシアлкоキシの例は、ヒドロキシエトキシである。

20

## 【0034】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも1つのヒドロキシ基により置換されている直鎖又は分岐鎖で一価のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>炭化水素基を指し、ヒドロキシアルキル基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシブチルを含むが、これらに限定されない。

## 【0035】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という用語は、医薬調製物における使用に一般に安全であると考えられ、医薬調製物における使用のために国又は州政府の規制当局により公式に承認され又は動物、とりわけ、ヒトでの使用のために米国薬局方若しくは他の一般に認識されている薬局方に列挙されている、医薬調製物における使用に適していることを意味する。

30

## 【0036】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、希釈剤、アジュバント、賦形剤若しくは担体又は薬学的に許容され、本発明の化合物と共に投与される他の成分を指す。

## 【0037】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、所望の薬理活性を増強することができる塩を指す。薬学的に許容される塩の例としては、無機又は有機酸と形成された酸付加塩、金属塩及びアミン塩が挙げられる。無機酸と形成される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸との塩が挙げられる。酸付加塩の例は、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチル-ビス(2,2,2)オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコ酸と形成される。金属塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミ

40

50

ニウム、鉄及び亜鉛イオンとの塩が挙げられる。アミン塩の例としては、アンモニア及びカルボン酸と塩を形成するのに十分な強さの有機窒素塩基との塩が挙げられる。

【0038】

本明細書で使用する場合、「置換されている」という用語は、置換される部分の少なくとも1つの水素原子が置換基により置換されている、上記基（すなわち、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環又はシクロアルキル）のいずれかを意味する。一実施態様では、置換される基の各炭素原子は、2つ以下の置換基により置換される。別の実施態様では、置換される基の各炭素原子は、1つ以下の置換基により置換される。ケト置換基の場合、2つの水素原子が、二重結合を介して炭素に結合している酸素により置換される。特に断りない限り、置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシル、（低級）アルキル、ハロアルキル、モノ-又はジ-アルキルアミノ、アリール、複素環、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{BPi n}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{PO}_3\text{R}_a$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_a)(\text{OR}_b)$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}(\text{N})\text{R}_a$ （例えば、スルホキシミン）、 $-(\text{R}_a)\text{S}=\text{NR}_b$ （例えば、スルフィリミン）及び $-\text{SR}_a$ （ $\text{R}_a$ 及び $\text{R}_b$ は、同じか若しくは異なり、独立して、水素、ハロゲン、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アリール若しくは複素環であり又は $\text{R}_a$ 及び $\text{R}_b$ は、これらの基が結合している窒素原子と共に、複素環を形成している）が挙げられる。 $\text{R}_a$ 及び $\text{R}_b$ は、これらの基が結合している原子に基づいて複数であってよい。

10

20

【0039】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、本発明の化合物に適用される場合、障害若しくは疾患状態又は障害若しくは疾患の症状の進行を寛解し、緩和し、安定化し、逆転させ、遅らせ又は遅延させるのに十分な化合物の量を指すことを意図する。実施形態において、本発明の方法は、化合物の組み合わせの投与を提供する。このような場合、「治療有効量」は、意図される生物学的効果を引き起こすのに十分な、組み合わせ中の本発明の化合物の量である。

【0040】

本明細書で使用する場合、本明細書で使用する「治療」又は「治療する」という用語は、疾患若しくは障害の進行若しくは重症度を寛解し若しくは逆転させること又はこのような疾患若しくは障害の1つまたは複数の症状若しくは副作用を寛解し若しくは逆転させることを意味する。また、本明細書で使用する場合、「治療」又は「治療すること」は、遅延、停止、抑制、妨害又は閉塞におけるように、疾患若しくは障害のシステム、状態若しくは状況の進行を阻害し若しくは阻止することも意味する。本発明の目的で、「治療」又は「治療すること」はさらに、有益な又は所望の臨床結果を得るためのアプローチを意味し、この場合「有益な又は所望の臨床結果」としては、症状の軽減、障害又は疾患の程度の減少、安定化された（すなわち、悪化しない）疾患又は障害状態、疾患又は障害状態の遅延又は鈍化、疾患又は障害状態の改善又は緩和及び部分的又は全体的であるかに関わらず、疾患又は障害の寛解が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0041】

別の実施形態では、式（I）の化合物は、RIPK2タンパク質の活性を調節するのに使用される。

【0042】

本明細書で使用する場合、「調節すること」又は「調節」という用語は、プロテインキナーゼの触媒活性の変化を指す。特に、調節することは、プロテインキナーゼが曝露される化合物又は塩の濃度に応じて、プロテインキナーゼの触媒活性の活性化又は阻害又はより好ましくは、プロテインキナーゼの触媒活性の阻害を指す。本明細書で使用する場合、「触媒活性」という用語は、プロテインキナーゼの直接的又は間接的な影響下でのチロシン、セリン又はスレオニンのリン酸化速度を指す。

50

## 【0043】

キナーゼ活性の薬理的阻害薬が分類される主な3つのクラスは、(1) I型、又は「DFG-in」ATP競合阻害剤であり、これは、ATP結合部位においてATPと直接競合する(すなわち、二重SRC ABL阻害剤であるダサチニブ)、(2) II型、又は「DFG-out」ATP競合阻害剤であり、これは、ATP結合部位との結合に加えて、キナーゼが不活性化された立体配置(すなわち、活性化ループが、基質結合を遮断するであろう立体配向に配向されている)にある場合にのみ、アクセス可能な隣接疎水性結合部位にも係合する(すなわち、イマチニブ、ニロチニブ)及び(3)キナーゼの活性に影響を及ぼすATP結合部位以外の部位で結合する非ATP競合阻害剤(すなわち、GNF-2)である。

10

## 【0044】

本明細書で使用する場合、「この／本開示の化合物」という用語は、式(I)の任意の化合物及びその包接体、水和物、溶媒和物又は多形体を含む。また、「本開示の化合物」という用語が化合物の薬学的に許容される塩に言及していなくても、この用語は、化合物の塩を含む。一実施形態では、本開示の化合物は、立体化学的に純粋な化合物、例えば、他の立体異性体を実質的に含まない(例えば、85% ee超、90% ee超、95% ee超、97% ee超又は99% ee超)化合物を含む。すなわち、本開示の式(I)の化合物又はその塩が、互変異性体及び／又は立体異性体(例えば、幾何異性体及び立体配座異性体)である場合、このような単離された異性体及び異性体の混合物も、本開示の範囲に含まれる。本開示の化合物又はその塩が、化合物又はその塩の構造中に不斉炭素を有する場合、化合物又はその塩の活性光学異性体及び活性光学異性体のラセミ混合物も、本開示の範囲に含まれる。

20

## 【0045】

本明細書で使用する場合、「多形体」という用語は、本開示の化合物又はその錯体の固体結晶形態を指す。同じ化合物の異なる多形体は、異なる物理的、化学的及び／又は分光学的性質を示すことができる。異なる物理的性質としては、安定性(例えば、熱又は光に対する)、圧縮率及び密度(剤形及び製品製造において重要)及び溶解速度(生物学的利用能に影響を及ぼすことができる)が挙げられるが、それらに限定されない。安定性の違いは、化学反応性の変化(例えば、酸化の違い、その結果、剤形は、別の多形体で構成される場合より、ある多形体から構成される場合の方が急速に変色する)若しくは機械的特性(例えば、動力学的に望ましい多形体が、熱力学的により安定な多形体に変換するため、貯蔵時に崩壊する錠剤)又はその両方(例えば、ある多形体の錠剤は、高湿度で崩壊しやすい)から生じることができる。多形体の異なる物理的特性は、それらの加工に影響を及ぼすことができる。例えば、多形体の粒子の形状又はサイズ分布のために、1つの多形体は、別の多形体より、溶媒和物を形成しやすくよく又は不純物をろ過し若しくは洗い流すのが困難であってよい。

30

## 【0046】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、非共有分子間力により結合された化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本開示の化合物又は化合物の塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性で、非毒性で及び／又は微量でのヒトへの投与を許容されるものである。

40

## 【0047】

本明細書で使用する場合、「水和物」という用語は、非共有分子間力により結合された化学量論的又は非化学量論的量の水をさらに含む、本開示の化合物又は化合物の塩を意味する。

## 【0048】

本明細書で使用する場合、「クラスレート」という用語は、内部に捕捉されたゲスト分子(例えば、溶媒又は水)を有する空間(例えば、チャンネル)を含む結晶格子の形態にある化合物又は化合物の塩を意味する。

## 【0049】

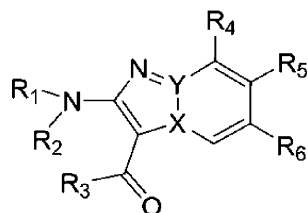
50

本開示の化合物

【0050】

本開示は、式（I）

【化2】



式I

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

【0051】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は独立して、-H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>カルボシクリル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルカノイル（すなわち-(CO)C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル）、-(CO)C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>カルボシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各炭素は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換され、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は共に5員環複素環を形成し、

20

【0052】

R<sup>3</sup>は、-H、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-O-シクロアルキル、-O-ヘテロシクリル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR<sub>c</sub>-アルキル、-NR<sub>c</sub>-シクロアルキル、-NR<sub>c</sub>-ヘテロシクリル、-NR<sub>c</sub>-アリール、-NR<sub>c</sub>-ヘテロアリール、-NR<sub>c</sub>-NR<sub>c</sub>C(=O)R<sub>c</sub>又は-CF<sub>3</sub>であり、各炭素は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換され、

【0053】

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は独立して、-H、-OH、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアルキル、アミノ、-SCH<sub>3</sub>、又は-CNであり、

30

【0054】

R<sup>6</sup>は、-H、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-NR<sub>c</sub>-アリール、-NR<sub>c</sub>-ヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリールからなる群より選択され、R<sup>6</sup>は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アルコキシアルケニル、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-OR<sub>a</sub>、-SR<sub>a</sub>、-CN、-C(=O)R<sub>a</sub>、-C(=O)OR<sub>a</sub>、-C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-OC(=O)R<sub>a</sub>、-OC(=O)OR<sub>a</sub>、及び-OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>からなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換され、

40

【0055】

R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は独立して、-H、ハロ、アミノ、アルキル、又はハロアルキルであり、

【0056】

R<sub>c</sub>は、-H、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、又はシクロプロピルであり、そして

【0057】

X及びYは独立して、炭素又は窒素であり、YがCである場合XはNである、又はYがNである場合XはCである、

50

化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0058】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、 $-H$ 、メチル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、ピリジニル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、ピラゾリル、アゼチジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、シクロプロピルアミノ、及びインダゾリルからなる群より選択され、 $R^3$  は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換される。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表1に見出すことができる。

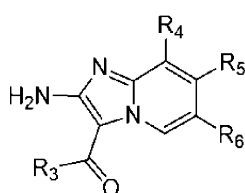
【0059】

いくつかの実施形態において、 $R^6$  は、ブromo、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アザーインドリニル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロピリジニル、イミダゾロピリミジニル、イミダゾロピラジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロトリアジニル、プリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキソインドリニル、キノリニル、アザーキノリニル、イソキノリニル、アザーイソキノリニル、キナゾリニル、アザーキナゾリニル、キノキサリニル、アザーキノキサリニル、ナフタレニルからなる群から選択され、 $R^6$  は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、及びアルコキシアルケニルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換される。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を、表1に見出すことができる。

【0060】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)

【化3】



式II

の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩から選択され、

【0061】

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、上で定義した通りである。

【0062】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、フルオロシクロプロピルであり、 $R^6$  は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びtert-ブトキシカルボニルからなる群から選択される1つ又は複数の基で場合により置換されたインドリルである。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表1に見出すことができる。

【0063】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、フルオロシクロプロピルであり、 $R^6$  は、ブromo、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アザーインドリニル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル

、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロピリジニル、イミダゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロトリアジニル、プリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキソインドリニル、キノリニル、アザーキノリニル、イソキノリニル、アザーイソキノリニル、キナゾリニル、アザーキナゾリニル、キノキサリニル、アザーキノキサリニル、ナフタレニルからなる群より選択され、 $R^6$ は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、及びアルコキシアルケニルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換される。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表1に見出すことができる。

10

#### 【0064】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、シクロプロピルであり、 $R^6$ は、ブロモ、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アザーインドリニル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チオフェニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾロピリジニル、イミダゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾロトリアジニル、プリニル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキソインドリニル、キノリニル、アザーキノリニル、イソキノリニル、アザーイソキノリニル、キナゾリニル、アザーキナゾリニル、キノキサリニル、アザーキノキサリニル、ナフタレニルからなる群より選択され、 $R^6$ は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノ、トリメチルシリルエトキシメチル、モルホリニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、及びアルコキシアルケニルからなる群から選択される1つ又は複数の基により場合により置換される。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表1に見出すことができる。

20

30

#### 【0065】

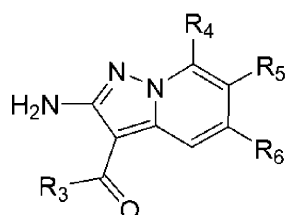
いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、メチル、イソプロピル、ブチル、メトキシ、ピリジニル、フェニル、シクロブチル、ピラゾリル、アゼチジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、シクロプロピルアミノ、及びインダゾリルからなる群より選択され、 $R^3$ は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される1つ又は複数の基により場合により置換される。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表1に見出すことができる。

#### 【0066】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III)

#### 【化4】

40



式III

の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩から選択され、

#### 【0067】

50

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、上で定義した通りである。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表 1 に見出すことができる。

【0068】

いくつかの実施形態において、式 1 の化合物は、独立して  $-H$ 、アルキル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、又はメチルアミノエチルである  $R^1$  及び  $R^2$  を有し、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は、共に 5 員環複素環基を形成する。このような置換基を有する非限定的な、代表的な化合物を表 1 に見出すことができ、 $R^3 \sim R^6$  は、式 (I) について上に定義した通りである。

【0069】

本開示は、上述した化合物の薬学的に許容される塩を提供する。この薬学的に許容される塩は、定義セクションにおいて上に定義したとおりである。いくつかの実施形態において、塩は、塩酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、又はマレイン酸塩である。

10

【0070】

医療的使用及び本開示の化合物を使用する処置方法

【0071】

本開示はさらに、治療有効量の、上に定義した 1 つ又は複数の化合物を神経変性疾患又は障害を有するか又は有しやすい対象に投与することにより、このような疾患又は障害を有するか又は有しやすい対象におけるこのような疾患又は障害を処置するための方法を提供する。一実施形態では、処置は、予防的処置である。別の実施形態では、処置は、緩和的処置である。別の実施形態では、処置は、回復的処置である。

20

【0072】

1. 疾患又は状態

【0073】

$RIPK2$  及び  $c-a b l$  活性を阻害するための本開示の化合物は、神経変性疾患又は障害の治療又は予防に有用である。この化合物は、 $RIPK2$  及び  $c-a b l$  キナーゼ活性を阻害し又は妨害し、神経変性疾患若しくは障害を処置し又はこのような疾患の悪化を予防するために使用することができる。このため、本開示は、細胞における  $RIPK2$  及び  $c-a b l$  活性を阻害し又は妨害するための方法であって、この細胞が有効量の本開示の化合物と接触する、方法を提供する。一実施形態では、このような細胞は、対象（例えば、アルツハイマー患者）に存在する。別の実施形態では、本開示の化合物を使用して、対象における、炎症性及び／又は自己免疫性疾患、特に神経炎症疾患又は障害を治療し又は予防するための医療的使用が提供される。本開示の方法は、治療又は予防を必要とする対象に、治療上又は予防上有効量の  $RIPK2$  及び  $c-a b l$  阻害剤を含有する医薬組成物を投与することを含む。炎症性及び自己免疫性疾患、特に神経炎症疾患又は障害としては、 $\alpha$ -シヌクレイン病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症 (MSA)、アルツハイマー病又は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0074】

2. 対象

【0075】

本開示により処置されるのに適した対象は、ほ乳類の対象を含む。本開示のほ乳類としては、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、げっ歯類、ラゴモルフ、霊長類及び同種のもものが挙げられるが、これらに限定されず、子宮内のほ乳類を包含する。対象は、いずれかの性別及び発達のどの段階であってもよい。一実施形態では、本開示により処置されるのに適した対象は、ヒトである。

40

【0076】

3. 投与及び用量

【0077】

本開示の化合物は、一般的には、治療有効量で投与される。本開示の化合物は、任意の適切な経路により、このような経路に適合した医薬組成物の形態でかつ意図される治療に有

50

効な用量で投与することができる。有効用量は、典型的には、単回又は分割用量で、体重 1 k g あたり 1 日あたりに、約 0 . 0 0 1 ～約 1 0 0 m g 、好ましくは約 0 . 0 1 ～約 5 0 m g / k g / 日の範囲にある。年齢、種及び処置される疾患又は状態に応じて、この範囲の下限未満の用量レベルが適切であってよい。他の場合には、有害な副作用なしに、さらに多い用量を使用してよい。また、より多い用量を、1 日を通して投与するために、数回のより少ない用量に分割することもできる。適切な用量を決定するための方法は、本開示が属する技術分野において周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000 を使用することができる。

【0078】

10

医薬組成物、剤形及び投与経路

【0079】

上記言及された疾患又は状態の処置のために、本明細書に記載された化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を、下記のように投与することができる。

【0080】

経口投与

【0081】

本開示の化合物は、この化合物が胃腸管に入るように又は口から直接血流に吸収されるように、嚥下を含む経口投与することができる（例えば、口腔又は舌下投与）。

【0082】

20

経口投与に適した組成物としては、固体、液体、ゲル又は粉末製剤を含み、錠剤、ロゼンジ剤、カプセル剤、顆粒剤又は散剤等の剤形を有する。

【0083】

経口投与のための組成物は、即時放出又は遅延放出又は持続放出を含む、調節放出として、場合により、腸溶被覆で製剤化することができる。

【0084】

液体製剤は、液剤、シロップ剤及び懸濁剤を含むことができ、これらは、軟又は硬カプセル剤で使用するすることができる。このような製剤は、薬学的に許容される担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、セルロース又は油を含むことができる。また、この製剤は、1 つ又は複数の乳化剤及び／又は懸濁化剤を含むこともできる。

30

【0085】

錠剤剤形において、存在する薬剤の量は、この剤形の約 0 . 0 5 重量% ～約 9 5 重量%、より典型的には、約 2 重量% ～約 5 0 重量% であってよい。さらに、錠剤は、この剤形の約 0 . 5 重量% ～約 3 5 重量%、より典型的には約 2 重量% ～約 2 5 重量% を含む崩壊剤を含有してよい。崩壊剤の例としては、ラクトース、デンプン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、マルトデキストリン又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

錠剤における使用に適した潤滑剤は、約 0 . 1 重量% ～約 5 重量% の量で存在してよく、タルク、二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、亜鉛又はマグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム及び同種のものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0087】

錠剤における使用に適したバインダーとしては、ゼラチン、ポリエチレングリコール、糖類、ゴム、デンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び同種のものが挙げられるが、これらに限定されない。錠剤における使用に適した希釈剤としては、マンニトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース及びデンプンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

50

錠剤における使用に適した可溶化剤は、約 0.1 重量%～約 3 重量%の量で存在してよく、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、プロピレンカーボナート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、(天然又は水添)ヒマシ油、H C O R (商標) (N i k k o l)、オレイルエステル、G e l u c i r e (商標)、カプリル酸／カプリル酸モノ／ジグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル及び S o l u t o l H S (商標) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

非経口投与

【0090】

本開示の化合物を、血流、筋肉又は内臓に直接投与してよい。非経口投与に適した手段は、静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内、髄腔内、頭蓋内及び同種のものを含む。非経口投与に適した装置は、注射器(針及び無針注射器を含む)及び注入法を含む。

【0091】

非経口投与のための組成物は、即時放出又は遅延放出若しくは持続放出を含む調節放出として製剤化してよい。ほとんどの非経口製剤は、塩、緩衝剤及び等張剤を含む賦形剤を含有する水溶液である。また、非経口製剤は、脱水形態(例えば、凍結乾燥により)において又は無菌非水溶液としても調製することができる。これらの製剤は、適切な媒体、例えば、滅菌水と共に使用することができる。また、溶解性増強剤も、非経口溶液の調製に使用することができる。

【0092】

経皮投与

【0093】

本開示の化合物を皮膚に局所的に又は経皮的に投与してよい。この局所投与のための製剤は、ローション剤、液剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、軟膏剤、発泡剤、インプラント、パッチ及び同種のものを含むことができる。局所投与製剤のための薬学的に許容される担体は、水、アルコール、鉱油、グリセリン、ポリエチレングリコール及び同種のものを含むことができる。また、局所又は経皮投与は、エレクトロポレーション、イオントフォレーシス、泳動及び同種のものによっても行うことができる。

【0094】

局所投与のための組成物は、即時放出又は遅延放出若しくは持続放出を含む調節放出として製剤化してよい。

【0095】

併用療法

【0096】

本開示による医薬組成物は、例えば、効力を向上させ又は副作用を減少させるために、1つ又は複数の更なる治療剤を含有してよい。したがって、いくつかの実施形態では、医薬組成物はさらに、R I P K s 及び c - a b l キナーゼにより直接的又は間接的に媒介される疾患を治療し又は阻害するのに有用な有効成分から選択される1つ又は複数の更なる治療剤を含有する。このような有効成分の例は、炎症性及び自己免疫性疾患又は障害を処置するための薬剤であるが、これに限定されない。

【0097】

医薬組成物を調製するための参考文献

【0098】

疾患又は状態を治療し又は予防するための医薬組成物を調製するための方法は、本開示が属する技術分野において周知である。例えば、H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s (7th ed.), R e m i n g t o n : T h e S c i e n c e a n d P r a c t i c e o f P h a r m a c y (20th ed.), E n c y c l o p e d i a o f P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g y (3rd ed.) 又は S u s t a i n e d a n d C o n t

10

20

30

40

50

rolled Release Drug Delivery Systems (1978) に基づいて、薬学的に許容される賦形剤、担体、添加剤等を選択し、ついで医薬組成物を製造するために本開示の化合物と混合することができる。

【0099】

本開示は、RIPK2 及び c-a b l 活性を阻害することにより種々の薬理作用を有する化合物、この化合物を有効な薬剤として有する医薬組成物、特に、神経変性疾患又は障害を処置するためのこの化合物の医療的使用及びこのような治療又は予防を必要とする対象に、この化合物を投与することを含む治療又は予防の方法を提供する。本開示の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、良好な安全性並びに RIPK2 及び c-a b l に対する高い選択性を有するため、薬剤として優れた特性を示す。

10

【実施例】

【0100】

以下、本開示は、当業者が本開示を理解するのを助けるために、実施例によりかなり詳細に説明される。ただし、以下の実施例は、例証として提供され、本発明の範囲を限定することを意図しない。本発明の精神及び範囲から逸脱することなく又はその材料の利点の全てを犠牲にすることなく、種々の変更を行うことができることは明らかである。

【0101】

式 (I) の化合物の合成

【0102】

合成法 A ~ S を使用して以下の化合物を調製した。以下に、本開示のいくつかの化合物の例示的な合成例を記載し、他の化合物を、異なる出発物質又は反応物質を使用して、以下に記載された方法と同様の方法により調製することができる。

20

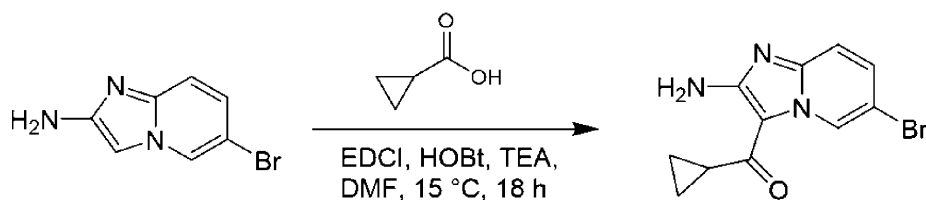
【0103】

合成法 A

【0104】

実施例 1. (2-アミノ-6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (シクロプロピル) メタノン

【化 5】



実施例 1

30

【0105】

DMF (50 mL) 中のシクロプロパンカルボン酸 (3.17 g, 36.78 mmol, 2.91 mL, 1.3 当量) の溶液に EDCI (6.51 g, 33.95 mmol, 1.2 当量), HOBT (4.59 g, 33.95 mmol, 1.2 当量) 及び TEA (8.59 g, 84.89 mmol, 11.82 mL, 3 当量) を加えた。この混合物を 15 °C で 1 時間攪拌し、ついで 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-アミン (6 g, 28.30 mmol, 1 当量) を加えた。最終混合物を 15 °C で 18 時間攪拌した。混合物を水 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出し、有機相をブライン (500 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。酢酸エチル (50 mL) を用いた研和 (trituration) により残留物を精製し、フィルターケーキを濃縮した。実施例 1 (2.4 g, 8.25 mmol, 収率 30.28%、純度 96.3%) を黄色の固体として得た。

40

【0106】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.70 (d, J = 1.2 Hz,

50

1 H), 7.60 (dd,  $J=2.1, 9.3$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 6.62 (s, 2 H), 2.46–2.37 (m, 1 H), 1.02–0.90 (m, 4 H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  282.10 ( $M+2H$ ) +

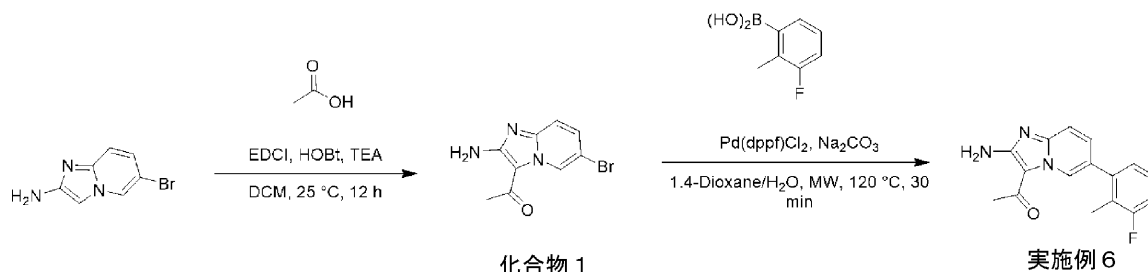
【0107】

合成法 B

【0108】

実施例 6. 1-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン

【化 6】



10

【0109】

工程 1) 1-(2-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン

20

【0110】

DCM (20 mL) 中の 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン (260 mg, 1.23 mmol, 1 当量) の溶液に EDCI (358 mg, 1.84 mmol, 1.5 当量), HOBT (249 mg, 1.84 mmol, 1.5 当量), TEA (186 mg, 1.84 mmol, 256  $\mu$ L, 1.5 当量) を加え、混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、ついで酢酸 (81 mg, 1.35 mmol, 1.1 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。残留物を与える目的で DCM 溶液を除去するために反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (生成物は、ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 で生じた) により精製して化合物 1 (177 mg, 0.67 mmol, 収率 57%) を白色固体として与えた。

30

【0111】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1 H), 7.61 (dd,  $J=9.3, 2.2$  Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H).

【0112】

工程 2) 1-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン

【0113】

ジオキサン (6 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中の化合物 1 (150 mg, 0.590 mmol, 1 当量) の溶液に (3-フルオロ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (136 mg, 0.883 mmol, 1.5 当量),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (125 mg, 1.179 mmol, 2.0 当量),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (43 mg, 0.06 mmol, 0.1 当量) を室温に加え、ついでマイクロ波下 120 °C で 30 分間加熱し、室温に冷却し、セライトパッドでろ過して固体を除去し、そして酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製して実施例 6 (122 mg, 0.430 mmol, 収率 73%) をアイボリーの固体として与えた。

40

【0114】

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J=9.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.38–7.29 (m, 1H), 7.23 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (d,  $J=2.2$  Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  284.10 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0115】

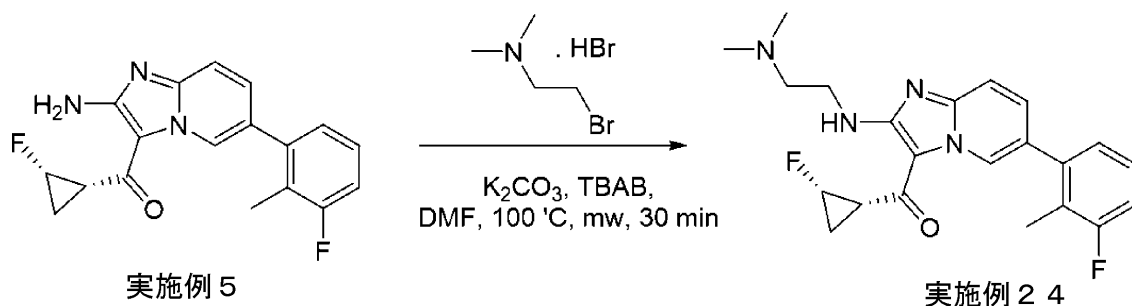
合成法 C

【0116】

実施例 24. (2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

10

【化 7】



20

【0117】

DMF (1.5 mL) 中の実施例 5 (100 mg, 0.30 mmol, 1 当量) の溶液に 2-ブロモ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン・HBr (105 mg, 0.45 mmol, 1.5 当量),  $K_2CO_3$  (124 mg, 0.90 mmol, 3 当量) 及び TBAB (9.6 mg, 0.03 mmol, 0.1 当量) を加えた。反応混合物を 30 分間マイクロ波下で 100 °C に加熱した。反応混合物を水 10 mL で希釈し、酢酸エチル (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、ろ過し、そしてろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~20% 勾配の MeOH) により精製して実施例 24 (10 mg, 収率 8.3%) を得た。

30

【0118】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.22–8.09 (m, 2H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.24–7.12 (m, 1H), 5.37–5.16 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H), 3.17 (d,  $J=3.8$  Hz, 6H), 2.83–2.66 (m, 4H), 2.33–2.08 (m, 3H), 1.96 (dtd,  $J=23.5, 6.8, 3.2$  Hz, 1H), 1.33–1.23 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  399.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

40

【0119】

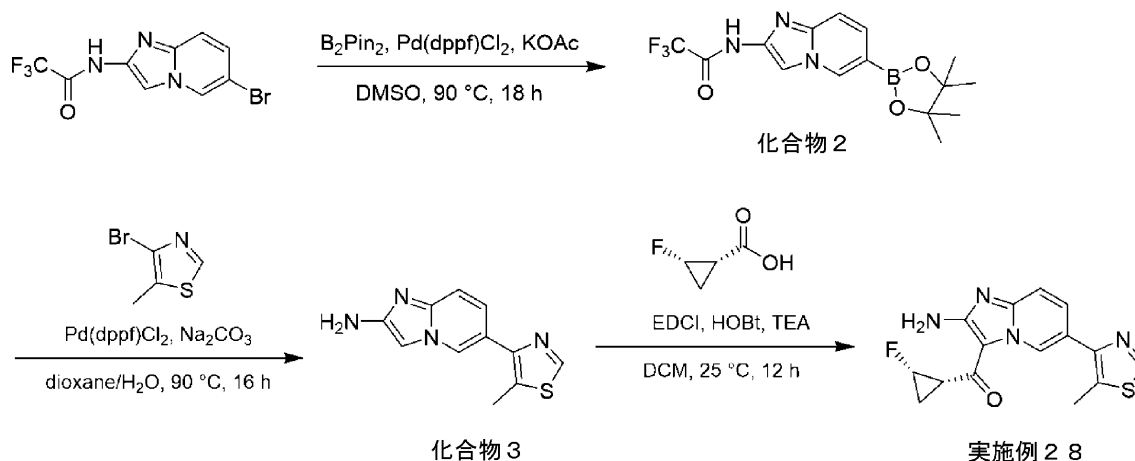
合成法 D

【0120】

実施例 28. (2-アミノ-6-(5-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

50

## 【化 8】



10

## 【0121】

工程 1) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

## 【0122】

DMSO (30 mL) 中の N-(6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (1.0 g, 3.24 mmol, 1 当量) の溶液にビス(ピナコラート)ジボロン (1.0 g, 4.21 mmol, 1.3 当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (234 mg, 0.32 mmol, 0.1 当量), KOAc (953 mg, 9.72 mmol, 3 当量) を室温で加え、ついで 90 °C で 7 時間加熱し、室温に冷却し、セライトパッドでろ過して固体を除去し、そして酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) により精製して化合物 2 (602 mg, 1.69 mmol, 収率 52.4%) をベージュ色の固体として与えた。

20

## 【0123】

工程 2) 6-(5-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-アミン

## 【0124】

ジオキサン (4 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中の 4-ブロモ-5-メチルチアゾール (200 mg, 1.12 mmol, 1 当量) の溶液に化合物 2 (598.35 mg, 1.68 mmol, 1.5 当量), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (238.11 mg, 2.25 mmol, 2 当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82.19 mg, 112.33 μmol, 0.1 当量) を加え、ついで混合物を N<sub>2</sub> 下、90 °C で 16 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O 及びジオキサン溶液を除去するために反応混合物を減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (MeCN/H<sub>2</sub>O, 0.05% TFA, 25% ~ 30%) により精製して生成物を与えた。化合物 3 (80 mg, 347.39 μmol, 収率 30.93%) を黄色の固体として得た。

30

40

## 【0125】

工程 3) (2-アミノ-6-(5-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

## 【0126】

DCM (2 mL) 中の (1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (31.64 mg, 303.97 μmol, 1 当量) の溶液に EDCI (69.93 mg, 364.76 μmol, 1.2 当量), HOBt (49.29 mg, 364.76 μmol, 1.2 当量), TEA (92.27 mg, 911.90 μmol, 126.92 μ

50

L, 3 当量) を加え、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、ついで化合物 3 (70 mg, 303.97 μmol, 1 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 11 時間攪拌した。残留物を与える目的で DCM 溶液を除去するために反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]; B%: 15% ~ 45%, 10 分) により精製した。実施例 28 (53 mg, 167.53 μmol, 収率 55.12%) を白色の固体として得た。

【0127】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.01–9.88 (m, 1H), 8.99 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91–7.84 (m, 1H), 7.44 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 5.29–5.07 (m, 1H), 2.68–2.58 (m, 5H), 1.93–1.84 (m, 1H), 1.20–1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 317.20 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0128】

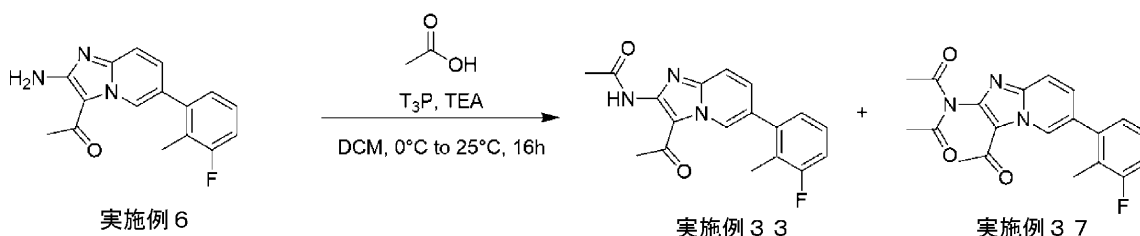
合成法 E

【0129】

実施例 33. N-(3-アセチル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド及び実施例 37. N-アセチル-N-(3-アセチル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

20

【化 9】



【0130】

DCM (10 mL) 中の実施例 6 (250 mg, 0.88 mmol, 1 当量) の溶液に T<sub>3</sub>P 50% 溶液 (842 mg, 1.32 mmol, 1.5 当量), TEA (295 mg, 2.91 mmol, 406 μL, 3.3 当量) を加え、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、ついで酢酸 (132 mg, 2.21 mmol, 2.5 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。残留物を与える目的で DCM 溶液を除去するために反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) により精製して実施例 33 (24.9 mg, 0.077 mmol, 収率 8.7%) 及び実施例 37 (81.7 mg, 0.222 mmol, 収率 25.3%) を白色の固体として与えた。

30

【0131】

実施例 33; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22–2.12 (m, 6H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 326.10 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0132】

実施例 37; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99–7.91 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22–2.12 (m, 6H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.10 (M+H)<sup>+</sup>.

50

. 35 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.20 (d,  $J = 2.7$  Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  368.10 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0133】

合成法 F

【0134】

実施例 54. (6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

【化10】



10

【0135】

THF (0.8 mL) 中の実施例 5 (50 mg, 0.15 mmol, 1 当量) の溶液に 2 M LDA の THF 溶液 (113  $\mu$ l, 0.225 mmol, 1.5 当量) を  $-78^{\circ}\text{C}$  で滴下した。30 分後、MeI (20  $\mu$ l, 0.3 mmol, 2 当量) を加えた。反応混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。この混合物をついで水 10 mL で希釈し、酢酸エチル (10 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、そしてろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~10% 勾配の MeOH) により精製して実施例 54 (3 mg, 収率 5.8%) を得た。

20

【0136】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 3H), 7.35 (dd,  $J = 13.7, 8.2$  Hz, 1H), 7.27–7.18 (m, 3H), 5.28–5.08 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.31 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 2.18 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 1.91–1.76 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.17–1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  342.10 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30

【0137】

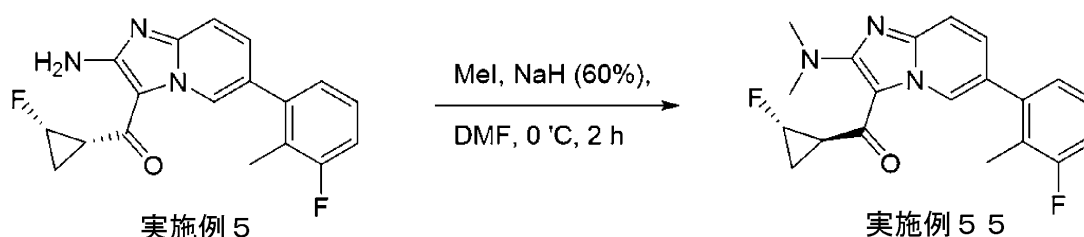
合成法 G

【0138】

実施例 55. (2-(ジメチルアミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

40

【化11】



【0139】

50

DMF (0.8 mL) 中の実施例 5 (50 mg, 0.15 mmol, 1 当量) の溶液に NaH (9 mg, 0.375 mmol, 2.5 当量) を 0℃ で一部ずつ加えた。30 分後、MeI (30 μL, 0.45 mmol, 3 当量) を加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間加えた。この混合物をついで水 10 mL で希釈し、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、そしてろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 8 % 勾配の MeOH) により精製して実施例 55 (18 mg, 収率 33.7 %) を得た。

【0140】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.70–7.63 (m, 2 H), 7.35 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 5.02 (dd, J = 67.3, 1.9 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 12.6 Hz, 6 H), 2.16 (d, J = 2.2 Hz, 3 H), 1.73–1.63 (m, 1 H), 1.50 (td, J = 12.9, 6.4 Hz, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 356.10 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0141】

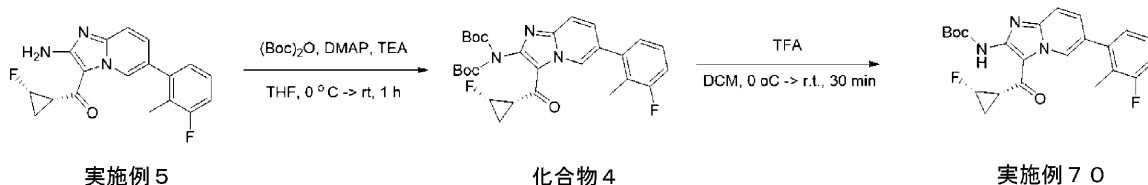
合成法 H

【0142】

実施例 70. tert-ブチル (6- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) -3- ((1S, 2S) -2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) カルバミン酸

20

【化12】



【0143】

工程 1) tert-ブチル (6- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) -3- ((1S, 2S) -2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ジカルバミン酸

30

【0144】

THF (7 mL) 中の実施例 5 (500 mg, 1.52 mmol, 1 当量) の溶液に TEA (0.414 mL, 3.04 mmol, 2 当量) 及び DMAP (92 mg, 0.76 mmol, 0.5 当量) を室温に加え、ついで 0℃ に冷却した。ついで反応混合物に Boc 酸無水物 (499 mg, 2.29 mmol, 1.5 当量) をゆっくり加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (生成物は、ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 で生じた) により精製して化合物 4 (720 mg, 1.36 mmol, 収率 89.8 %) を白色の固体として与えた。

40

【0145】

工程 2) tert-ブチル (6- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) -3- ((1S, 2S) -2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) カルバミン酸

【0146】

DCM (1.30 mL) 中の化合物 4 (70 mg, 0.132 mmol, 1 当量) の溶液を 0℃ に冷却し、ついで TFA (0.101 mL, 1.32 mmol, 10 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。化合物 4 を使い切った後、反応混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、分

50

離し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（生成物は、ヘキサン／酢酸エチル＝4／6で生じた）により精製して実施例70（20mg，0.046mmol，収率35%）をアイボリーの固体として与えた。

【0147】

$^1\text{H}$  NMR（400MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.85（s，1H），9.47（d， $J=1.2\text{Hz}$ ，1H），7.80（d， $J=9.2\text{Hz}$ ，1H），7.68（dd， $J=9.6$ ，2.0Hz，1H），7.38－7.33（m，1H），7.27（t， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），7.20（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，1H），5.06－4.83（m，1H），2.91－2.83（m，1H），2.17（d， $J=2.0\text{Hz}$ ，3H），1.91－1.80（m，1H），1.46（s，9H），1.28－1.21（m，1H）；LCMS（エレクトロスプレー） $m/z$  428.20（ $\text{M}+\text{H}$ ）+.

10

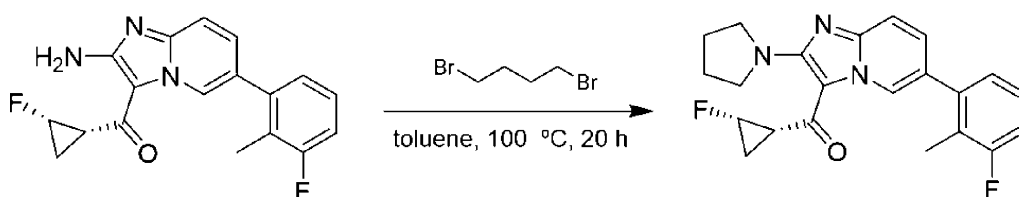
【0148】

合成法I

【0149】

実施例71.（6－（3－フルオロ－2－メチルフェニル）－2－（ピロリジン－1－イルy l）イミダゾ[1，2－a]ピリジン－3－イル）（（1S，2S）－2－フルオロシクロプロピル）メタノン

【化13】



実施例5

実施例71

20

【0150】

トルエン（3mL）中の実施例5（200mg，611.01 $\mu\text{mol}$ ，1当量）の溶液に $\text{N}_2$ 下でDIPEA（157.94mg，1.22mmol，212.85 $\mu\text{L}$ ，2当量），DMAP（7.46mg，61.10 $\mu\text{mol}$ ，0.1当量）及び1，4－ジブromobutan（791.55mg，3.67mmol，442.21 $\mu\text{L}$ ，6当量）を加えた。反応混合物を110 $^{\circ}\text{C}$ で20時間攪拌した。水（15mL）を加え、水相をEtOAc（10mL $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（10mL $\times$ 2）で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相フラッシュクロマトグラフィー（MeCN／ $\text{H}_2\text{O}$ ，0.05%FA，70%～85%）により精製して実施例71（19.8mg，50.20 $\mu\text{mol}$ ，収率8.22%，純度96.7%）を淡黄色固体として与えた。

30

【0151】

$^1\text{H}$  NMR（400MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  9.64－9.51（m，1H），8.44（br s，1H），7.64－7.55（m，2H），7.42－7.30（m，1H），7.29－7.22（m，1H），7.17（d， $J=7.2\text{Hz}$ ，1H），5.37－4.94（m，1H），4.05－3.73（m，2H），2.19（br s，1H），2.16（d， $J=2.3\text{Hz}$ ，3H），2.08（s，2H），2.04－1.96（m，2H），1.92（br dd， $J=3.4$ ，6.3Hz，1H），1.87－1.79（m，2H），1.30－1.11（m，1H）；LCMS（エレクトロスプレー） $m/z$  382.00（ $\text{M}+\text{H}$ ）+.

40

【0152】

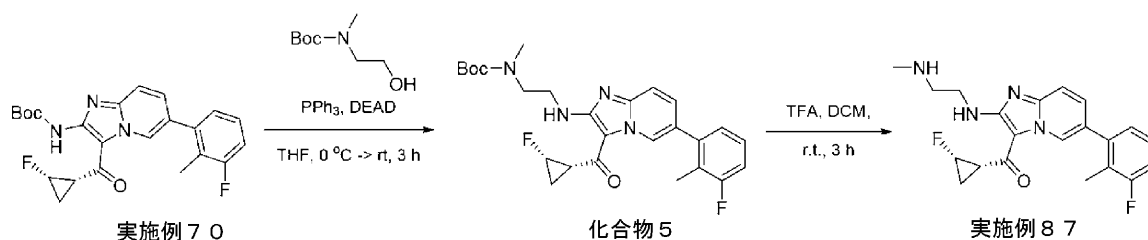
合成法J

【0153】

実施例87.（6－（3－フルオロ－2－メチルフェニル）－2－（（2－（メチルア

50

ミノ) エチル) アミノ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン  
【化14】



10

## 【0154】

工程1) tert-ブチル (2-((6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アミノ) エチル) (メチル) カルバミン酸

## 【0155】

THF (3 mL) 中の実施例 70 (300 mg, 0.701 mmol, 1.5 当量) の溶液に PPh<sub>3</sub> (183 mg, 0.701 mmol, 1.5 当量) 及び tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) (メチル) カルバミン酸 (81 mg, 0.467 mmol, 1 当量) を室温に加え、0°C に冷却した。ついで反応混合物に DEAD (0.318 mL, 0.701 mmol, 1.5 当量) をゆっくり加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (生成物は、ヘキサン/酢酸 = 6/4 で生じた) により精製して化合物 5 (241 mg, 0.412 mmol, 収率 88%) を白色固体として与えた。

20

## 【0156】

工程2) (6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン

## 【0157】

DCM (1.71 mL) 中の化合物 5 (100 mg, 0.171 mmol, 1 当量) の溶液を 0°C に冷却し、ついで TFA (0.261 mL, 3.42 mmol, 20 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。化合物 5 を使い切った後、反応混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (生成物は、DCM/メタノール = 10/1 で生じた) により精製して実施例 87 (37 mg, 0.096 mmol, 収率 56%) をアイボリーの固体として与えた。

30

## 【0158】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (br s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 3.58 (q, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 385.15 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0159】

合成法 K

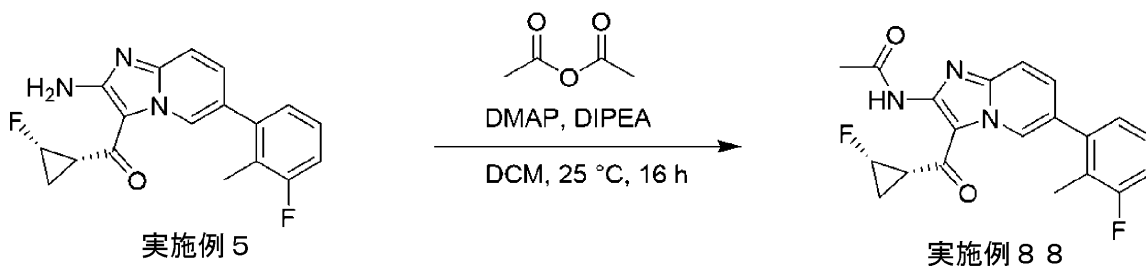
## 【0160】

実施例 88. N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

50

) -2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド

【化15】



10

【0161】

DCM (3 mL) 中の実施例 5 (78 mg, 0.24 mmol, 1 当量) の溶液に無水酢酸 (49 mg, 0.48 mmol, 2.0 当量), DMAP (29 mg, 0.12 mmol, 0.5 当量), DIPEA (62 mg, 0.48 mmol, 2.0 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。DCM 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (生成物は、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 で生じた) により精製して実施例 88 (19 mg, 0.051 mmol, 収率 21%) をアイボリーの固体として与えた。

20

【0162】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12–4.82 (m, 1H), 2.87–2.73 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92–1.75 (m, 1H), 1.30–1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.10 (M+H)<sup>+</sup>.

【0163】

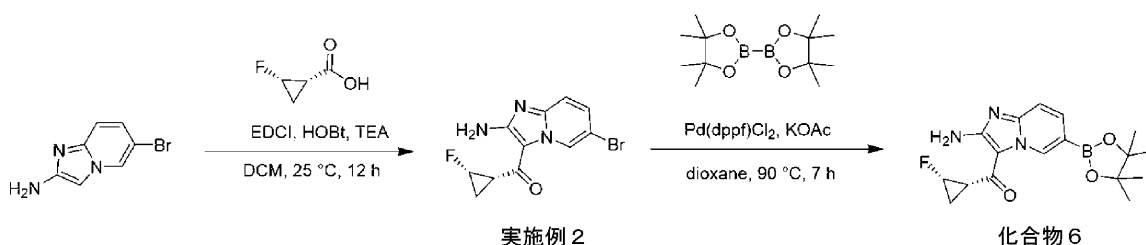
合成法 L

30

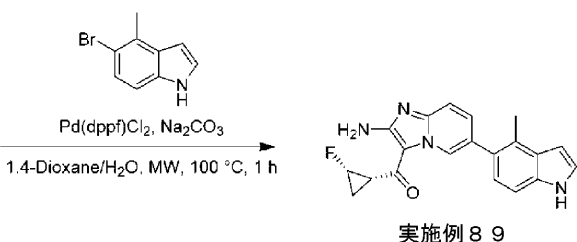
【0164】

実施例 89. (2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン

【化16】



40



【0165】

50

工程 1) (2-アミノ-6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン  
【0166】

DCM (500 mL) 中の 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-アミン (5.81 g, 27.4 mmol, 1 当量) の溶液に EDCI (7.88 g, 41.1 mmol, 1.5 当量), HOBT (6.29 g, 41.1 mmol, 1.5 当量), TEA (4.16 g, 41.1 mmol, 5.73 mL, 1.5 当量) を加え、混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、ついで (1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (3.42 g, 32.9 mmol, 1.2 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 11 時間攪拌した。残留物を与える目的で DCM 溶液を除去するために反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製して実施例 2 (6.03 g, 19.62 mmol, 収率 71.6 %) を白色固体として与えた。

10

【0167】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=10 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.25-5.06 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 299.00 (M+H)+.

20

【0168】

工程 2) (2-アミノ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン

【0169】

ジオキサン (50 mL) 中の実施例 2 (3.0 g, 10.06 mmol, 1 当量) の溶液に 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.32 g, 13.08 mmol, 1.3 当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (736 mg, 1.00 mmol, 0.1 当量), KOAc (2.96 g, 30.20 mmol, 3 当量) を室温で加え、90 °C で 7 時間加熱し、室温に冷却し、セライトパッドでろ過して固体を除去し、そして酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製して化合物 6 (1.9 g, 5.504 mmol, 収率 54.7 %) をベージュ色の固体として与えた。

30

【0170】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.83 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.23-5.05 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.15-1.06 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H)+, 264.10 (M-82)+.

40

【0171】

工程 3) (2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン

【0172】

ジオキサン (7 mL) 及び水 (1.75 mL) 中の化合物 6 (600 mg, 1.738 mmol, 1 当量) の溶液に 5-ブロモ-4-メチル-1H-インドール (365 mg, 1.738 mmol, 1 当量), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 5.21 mmol, 3 当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (127 mg, 0.174 mmol, 0.1 当量) を室温で

50

加え、ついでマイクロ波下100℃で1時間加熱し、室温に冷却し、セライトパッドでろ過して固体を除去し、そして酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製して実施例89（121mg，0.347mmol，収率19.9%）をアイボリーの固体として与えた。

【0173】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.50 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.41–7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (d, J=33.0Hz, 3H), 5.30–4.98 (m, 1H), 2.60–2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90–1.68 (m, 1H), 1.11–0.96 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.10 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0174】

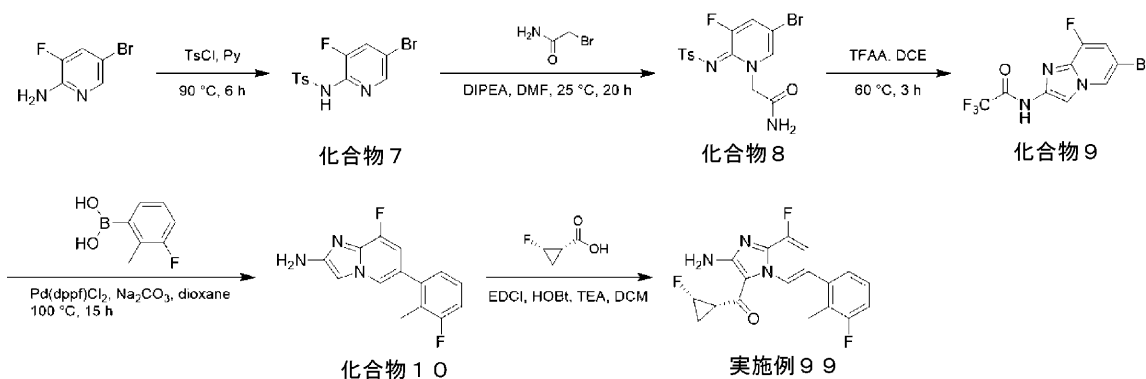
合成法M

【0175】

実施例99. (2-アミノ-8-フルオロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

20

【化17】



30

【0176】

工程1) N-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【0177】

ピリジン(100mL)中の5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-アミン(10g, 52.36mmol, 1当量)の溶液に20℃でTsCl(10.98g, 57.59mmol, 1.1当量)を加えた。混合物を90℃で16時間攪拌した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>(200mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～3／1)により精製した。化合物7(10g, 28.97mmol, 収率55.33%)を黄色い固体として得た。

40

【0178】

工程2) (E)-2-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-(トシルイミノ)ピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド

DMF(10mL)中の化合物7(9g, 26.07mmol, 1当量)の溶液にDIPEA(3.71g, 28.68mmol, 5.00mL, 1.1当量)及び2-ブロモアセトアミド(3.96g, 28.68mmol, 1.1当量)を加えた。混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。化合物8(10g, 粗製物)を褐色の固体とし

50

て得た。

【0179】

工程3) N-(6-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【0180】

DCE(10mL)中の化合物8(5g, 12.43mmol, 1当量)の溶液にTFAA(31.33g, 149.17mmol, 20.75mL, 12当量)を加えた。混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和し、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を濃縮した。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1%FA条件, 5~70%水/MeCN)により精製し、凍結乾燥して、化合物9(2g, 6.13mmol, 収率24.67%)を黄色い固体として与えた。

10

【0181】

工程4) 8-フルオロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン

【0182】

ジオキサン(4mL)及びH<sub>2</sub>O(1mL)中の化合物9(0.5g, 1.53mmol, 1当量)の溶液に(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸(283.30mg, 1.84mmol, 1.2当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(112.21mg, 153.35μmol, 0.1当量)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(487.61mg, 4.60mmol, 3当量)を加えた。混合物を90℃で16時間攪拌し、濃縮した。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1%FA条件, 5~70%水/MeCN)により精製し、凍結乾燥して、化合物10(0.35g, 1.35mmol, 収率88.03%)を白色固体として与えた。

20

【0183】

工程5) (2-アミノ-8-フルオロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

【0184】

DCM(4mL)中の化合物10(60.22mg, 578.58μmol, 1当量)の溶液にEDCI(133.10mg, 694.30μmol, 1.2当量), HOBt(93.82mg, 694.30μmol, 1.2当量)及びTEA(70.26mg, 694.30μmol, 96.64μL, 1.2当量)を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌し、ついで(1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸(0.15g, 578.58μmol, 1当量)を加えた。混合物を20℃で15時間攪拌し、濃縮した。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(0.1%FA条件, 5~70%H<sub>2</sub>O/MeCN)により精製し、凍結乾燥して、実施例99(68mg, 185.50μmol, 収率32.06%, 純度94.2%, 白色固体)を与えた。

30

【0185】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35(s, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.36-7.19(m, 3H), 6.87(s, 1H), 5.29-5.10(m, 1H), 2.61-2.52(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.17-1.13(m, 1H); LCMS(エレクトロスプレー)m/z 346.10(M+H)+.

40

【0186】

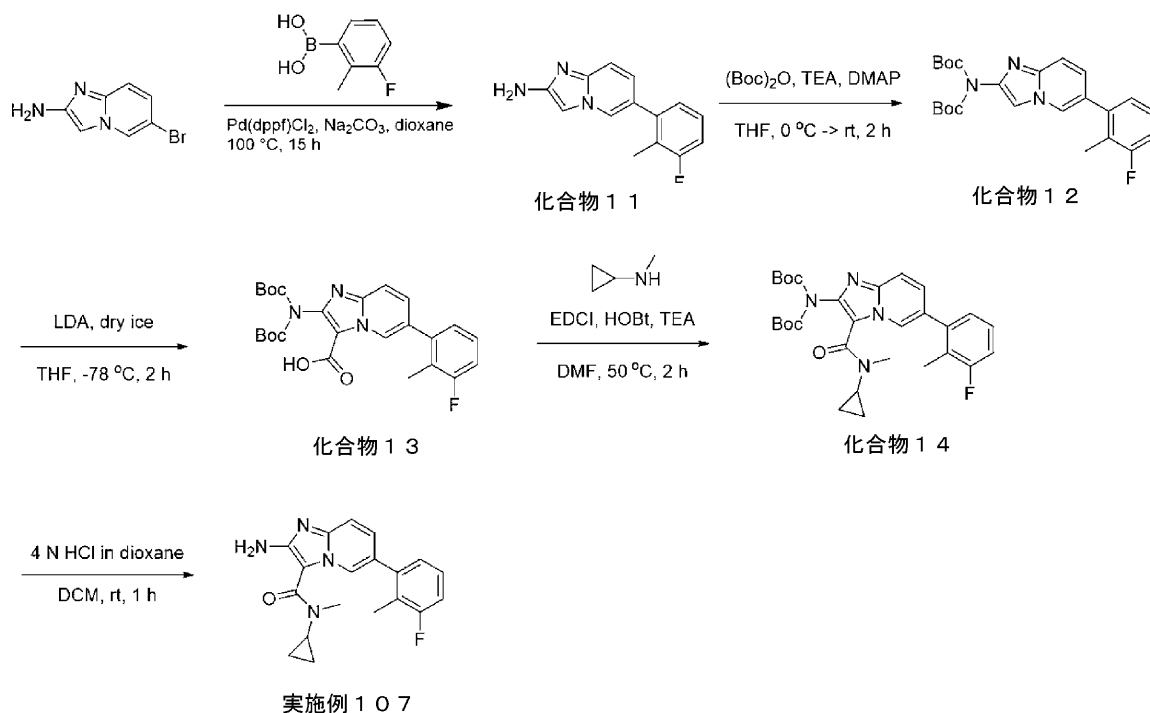
合成法N

【0187】

実施例107. 2-アミノ-N-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

50

## 【化 1 8】



10

20

## 【0 1 8 8】

工程 1) 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - アミン

## 【0 1 8 9】

ジオキサン (4 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中の 6 - ブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - アミン (324 mg, 1.53 mmol, 1 当量) の溶液に (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ボロン酸 (283.30 mg, 1.84 mmol, 1.2 当量), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (112.21 mg, 153.35 μmol, 0.1 当量) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (487.61 mg, 4.60 mmol, 3 当量) を加えた。混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー (0.1 % FA 条件, 5 ~ 70 % H<sub>2</sub>O / MeCN) により精製し、凍結乾燥して化合物 11 (107 mg, 1.07 mmol, 収率 70.00 %) を白色固体として与えた。

30

## 【0 1 9 0】

工程 2) ジ - t e r t - ブチル (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) カルバミン酸

## 【0 1 9 1】

THF (10 mL) 中の化合物 11 (500 mg, 2.07 mmol, 1 当量) の溶液に TEA (0.577 mL, 4.14 mmol, 2 当量) 及び DMAP (126 mg, 1.03 mmol, 0.5 当量) を室温に加え、0 °C に冷却した。ついで、反応混合物に Boc 酸無水物 (903 mg, 4.14 mmol, 2.0 当量) をゆっくり加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 4) により精製して化合物 12 (445 mg, 1.00 mmol, 収率 48 %) を白色固体として与えた。

40

## 【0 1 9 2】

工程 3) 2 - (ジ (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【0 1 9 3】

THF (2.26 mL) 中の化合物 12 (200 mg, 0.453 mmol, 1 当量)

50

の溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、LDA (0.906 mL, 1.81 mmol, 4 当量) を滴下し、ついで同じ温度で30分間攪拌した。ドライアイスの一部ずつ加え、反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。ついで反応混合物を氷でクエンチし、DCMで抽出し、合わせた有機相を水(100 mL)で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール=10/1)により精製して化合物13(81 mg, 0.166 mmol, 収率36%)を白色固体として与えた。

【0194】

工程4) ジ-tert-ブチル(3-(シクロプロピル(メチル)カルバモイル)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)カルバミン酸

10

【0195】

DMF (0.8 mL) 中の化合物13(81 mg, 0.164 mmol, 1 当量) の溶液にN-メチルシクロプロパンアミン(17 mg, 0.247 mmol, 1.5 当量), EDCI (62 mg, 0.328 mmol, 2.0 当量), HOBt (44 mg, 0.328 mmol, 2 当量), TEA (0.068 mL, 0.492 mmol, 3 当量) を加え、混合物を $50^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(100 mL)で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/4)により精製して化合物14(49 mg, 0.090 mmol, 収率55%)を白色固体として与えた。

20

【0196】

工程5) 2-アミノ-N-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【0197】

DCM (0.4 mL) 中の化合物14(45 mg, 0.083 mmol, 1 当量) にジオキサン中の4N HCl (0.2 mL, 0.835 mmol, 10 当量) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。化合物14を使い切った後、反応混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、分離し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール=8/1)により精製して実施例107(22 mg, 0.065 mmol, 収率78%)をアイボリーの固体として与えた。

30

【0198】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.21 (t,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.71 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.60-0.51 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  339.10 (M+H) $^{+}$ .

【0199】

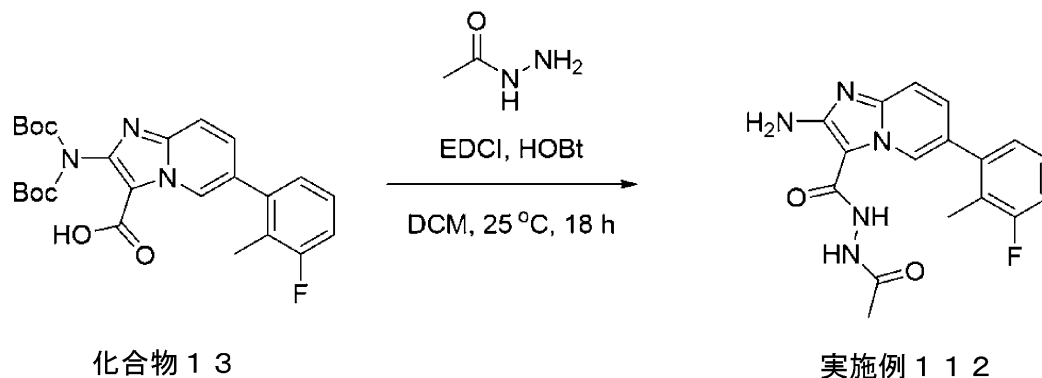
合成法O

40

【0200】

実施例112. N'-アセチル-2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボヒドラジド

## 【化 1 9】



10

## 【0 2 0 1】

DCM (0.8 mL) 中の化合物 1 3 (84 mg, 0.155 mmol, 1 当量) の溶液にアセトヒドラジド (13.7 mg, 0.186 mmol, 1.2 当量), EDCI (46 mg, 0.232 mmol, 1.5 当量), HOBT (31.4 mg, 0.232 mmol, 1.5 当量) を加え、混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM (3 mL) で抽出し、合わせた有機相を 1 N HCl 水溶液 (3 mL) で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 8/2) により精製して実施例 1 1 2 (4.6 mg, 0.013 mmol, 収率 8.6%) を白色固体として与えた。

20

## 【0 2 0 2】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.06 (t,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=1.1$  Hz, 2H), 7.33–7.16 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 2.16 (d,  $J=2.2$  Hz, 3H), 1.90 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  342.10 ( $M+H$ ) $^+$ .

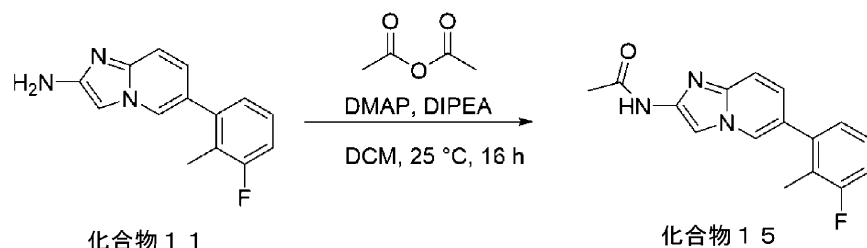
## 【0 2 0 3】

## 合成法 P

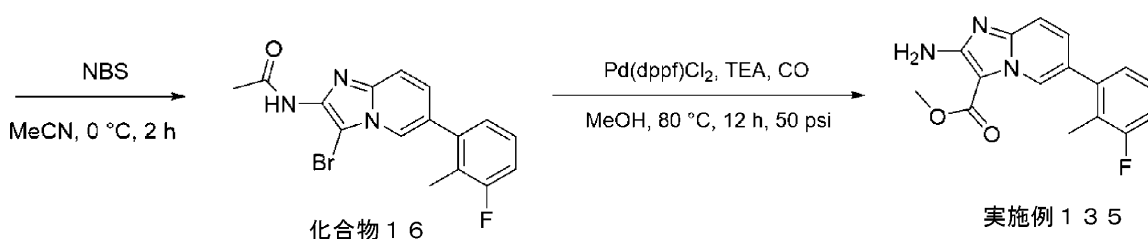
## 【0 2 0 4】

実施例 1 3 5. メチル 2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸

## 【化 2 0】



40



## 【0 2 0 5】

50

工程 1) N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド  
【0206】

DCM (3 mL) 中の化合物 11 (58 mg, 0.24 mmol, 1 当量) の溶液に無水酢酸 (49 mg, 0.48 mmol, 2.0 当量), DMAP (29 mg, 0.12 mmol, 0.5 当量), DIPEA (62 mg, 0.48 mmol, 2.0 当量) を加えた。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を DCM 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製して化合物 15 (38 mg, 0.13 mmol, 収率 56%) をアイボリーの固体として与えた。

10

【0207】

工程 2) N-(3-ブロモ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

【0208】

MeCN (1 mL) 中の化合物 15 (30 mg, 0.105 mmol, 1 当量) の溶液に N-ブロモスクシンイミド (18.6 mg, 0.105 mmol, 1.0 当量) を加え、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM (3 mL) で抽出し、合わせた有機相を H<sub>2</sub>O 洗浄し、分離し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。化合物 16 (32 mg, 0.09 mmol, 収率 86%) をアイボリーの固体として得た。

20

【0209】

工程 3) メチル 2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸

【0210】

MeOH (10 mL) 中の化合物 16 (300 mg, 828.28 μmol, 1 当量) の溶液に TEA (252 mg, 2.48 mmol, 346 μL, 3 当量) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (61 mg, 82.83 μmol, 0.1 当量) を加え、反応混合物を CO 雰囲気下 (50 psi (3.4 bar))、80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮して残留物を与えた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1 ~ 0:1) 及び分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 30% ~ 63%, 9 分) により精製し、その後凍結乾燥した。実施例 135 (5.2 mg, 17.37 μmol, 収率 2.10%, 純度 100%) を白色固体として得た。

30

【0211】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (br s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (d, J = 2.3 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 300.10 (M+H) +

40

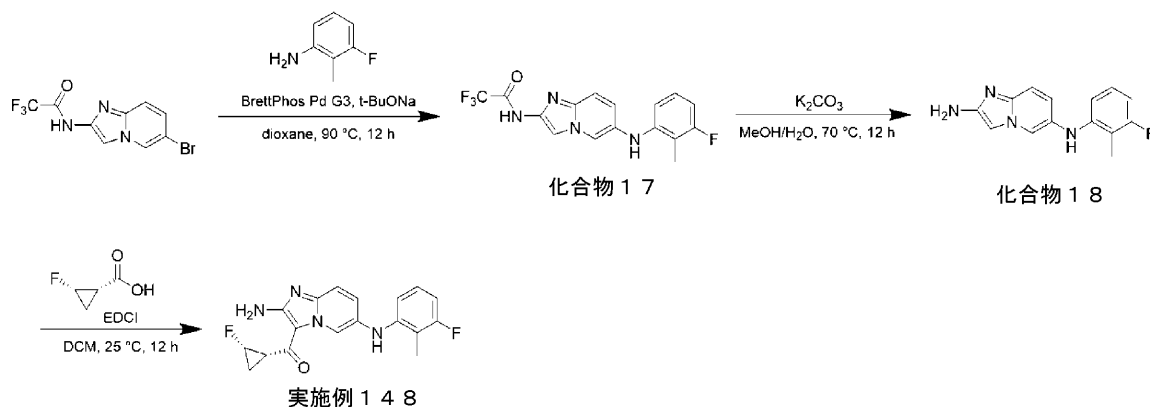
【0212】

合成法 Q

【0213】

実施例 148. (2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

## 【化 2 1】



10

## 【0 2 1 4】

工程 1) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

## 【0 2 1 5】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の N-(6-ブプロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (500 mg, 1.62 mmol, 1 当量) 及び 3-フルオロ-2-メチルアニリン (243.74 mg, 1.95 mmol, 221.58  $\mu$ L, 1.2 当量) の溶液に BrettPhos Pd G3 (147.13 mg, 162.31  $\mu$ mol, 0.1 当量)、及び t-BuONa (2 M, 1.62 mL, 2 当量) を加えた。混合物を N<sub>2</sub> 下 90 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL  $\times$  3) 及び H<sub>2</sub>O (100 mL  $\times$  3) で分配した。有機相を分離し、NaCl (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 石油エーテル/酢酸エチル = 3/1 ~ 0/1) により精製した。化合物 17 (100 mg, 283.86  $\mu$ mol, 収率 17.49%) を褐色のゴムとして得た。

20

## 【0 2 1 6】

工程 2) N6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2, 6-ジアミン

## 【0 2 1 7】

MeOH (5 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中の化合物 17 (100 mg, 283.86  $\mu$ mol, 1 当量) の溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117.69 mg, 851.58  $\mu$ mol, 3 当量) を加えた。混合物を 70 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL  $\times$  3) 及び H<sub>2</sub>O (50 mL  $\times$  3) で分配した。有機相を分離し、NaCl (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 石油エーテル/酢酸エチル = 3/1 ~ 0/1) により精製した。化合物 18 (20 mg, 78.04  $\mu$ mol, 収率 27.49%) を褐色の固体として得た。

40

## 【0 2 1 8】

工程 3) (2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン

## 【0 2 1 9】

DCM (3 mL) 中の化合物 18 (20 mg, 78.04  $\mu$ mol, 1 当量) 及び (1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (8.12 mg, 78.04  $\mu$ mol, 1 当量) の溶液に EDCI (14.96 mg, 78.04  $\mu$ mol, 1 当量) 及び HOBt (10.55 mg, 78.04  $\mu$ mol, 1 当量) を加えた。混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー

50

( $\text{SiO}_2$ , 石油エーテル/酢酸エチル=1/0 to 1/1)により精製し、粗生成物を逆相HPLC(0.1%FA条件)により精製した。実施例148(0.5mg, 1.46  $\mu\text{mol}$ , 収率1.87%)を褐色の固体として得た。

【0220】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.46–9.28 (m, 1H), 7.57 (s, 1H) 7.37–7.33 (m, 1H) 7.33–7.29 (m, 1H), 7.09–7.02 (m, 1H), 6.74–6.70 (m, 1H), 6.68–6.65 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.25–5.01 (m, 1H), 2.12 (d,  $J=1.59\text{Hz}$ , 3H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.14–1.02 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  343.10 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10

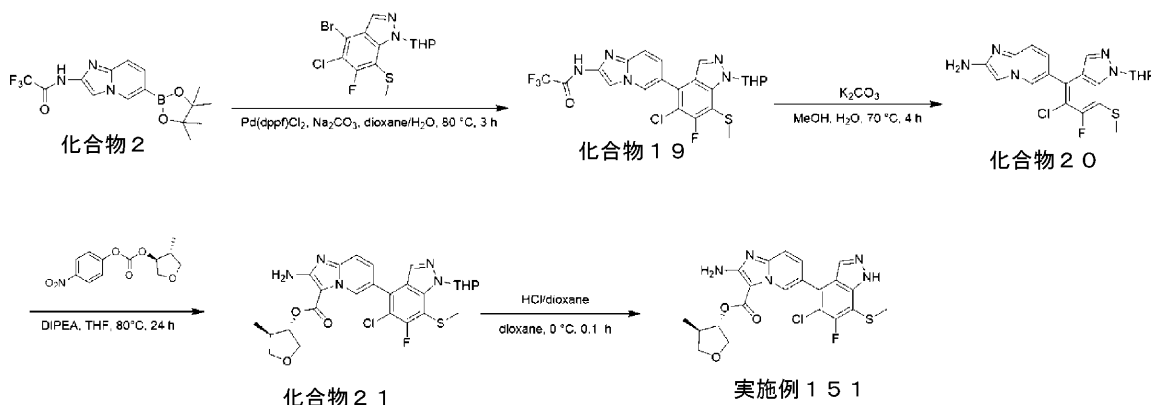
【0221】

合成法 R

【0222】

実施例151. (3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル2-アミノ-6-(5-クロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸

【化22】



20

30

【0223】

工程1) N-(6-(5-クロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【0224】

ジオキサン(25mL)及び $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)中の化合物2(938mg, 2.64 mmol, 2当量)及び4-プロモ-5-クロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(500mg, 1.32 mmol, 1当量)の混合物に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (97mg, 132.00  $\mu\text{mol}$ , 0.1当量)及び $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (420mg, 3.96 mmol, 3当量)を $\text{N}_2$ 下20°Cで一部に加えた。混合物を80°Cに加熱し、3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ついで $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ , 石油エーテル/酢酸エチル=20/1~1/1)により精製した。化合物19(400mg, 757.69  $\mu\text{mol}$ , 収率57.40%)を赤色の油状物として得た。

40

【0225】

工程2) 6-(5-クロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-アミン

50

## 【0226】

MeOH (20 mL) 及び H<sub>2</sub>O (5 mL) 中の化合物 19 (350 mg, 662.9  $\mu$ mol, 1 当量) の混合物に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (458 mg, 3.31 mmol, 5 当量) を N<sub>2</sub> 下 20 °C で一部で加えた。混合物を 16 時間 70 °C に加熱した。反応混合物を水 20 mL で希釈し、酢酸エチル (30 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。粗生成物を逆相 HPLC (0.1 % FA 条件) により精製した。化合物 20 (118 mg, 273.20  $\mu$ mol, 収率 41.21 %) を褐色の固体として得た。

## 【0227】

工程 3) (3S, 4R) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸

10

## 【0228】

THF (10 mL) 中の化合物 20 (80 mg, 185.22  $\mu$ mol, 1 当量) 及び (3S, 4R) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル (4 - ニトロフェニル) カボナート (248 mg, 926.10  $\mu$ mol, 5 当量) の混合物に DIPEA (144 mg, 1.11 mmol, 193.57  $\mu$ L, 6 当量) を N<sub>2</sub> 下 20 °C で一部で加えた。混合物を 80 °C に加熱し、24 時間攪拌した。反応混合物を 20 °C に冷却し、ついで水 (20 mL) によりクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL  $\times$  3) により抽出した。合わせた有機層を NaCl 溶液 (30 mL  $\times$  1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 0 / 1) により精製した。化合物 21 (54 mg, 粗製物) を黄色い油状物として得た。

20

## 【0229】

工程 4) (3S, 4R) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【0230】

ジオキサン (2 mL) 中の化合物 21 (54 mg, 96.42  $\mu$ mol, 1 当量) の混合物に HCl / ジオキサン (4 M, 0.5 mL, 20.74 当量) を N<sub>2</sub> 下 0 °C で滴下した。混合物を 0 °C で 0.1 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C で Et<sub>3</sub>N / MeOH (0.5 mL / 0.5 mL) を加えることによりクエンチし、減圧下で濃縮して残留物を与えた。粗生成物を逆相 HPLC (0.1 % FA 条件) により精製した。実施例 151 (5.1 mg, 10.72  $\mu$ mol, 収率 11.11 %) を褐色の固体として得た。

30

## 【0231】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.82 (s, 1H) 9.15 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.64 (d, J = 9.11, 1H) 7.53 (d, J = 9.05 Hz, 1H) 6.29 - 6.56 (m, 2H) 5.01 - 5.10 (m, 1H) 3.80 - 4.03 (m, 4H) 2.56 - 2.64 (m, 4H) 1.05 (d, J = 7.09 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 476.00 (M + H) +

40

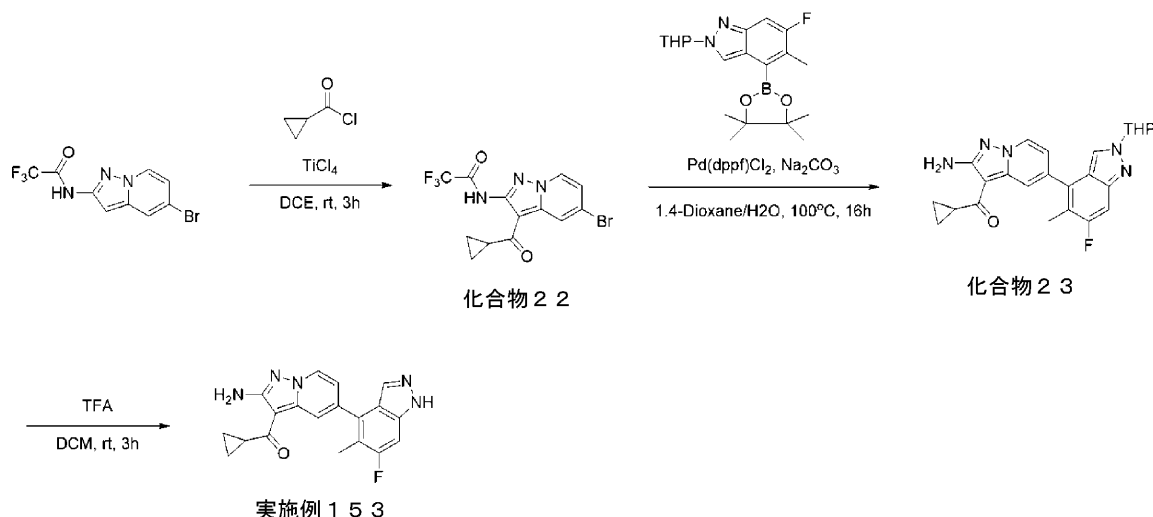
## 【0232】

合成法 S

## 【0233】

実施例 153. (2 - アミノ - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) (シクロプロピル) メタノン

## 【化 2 3】



10

## 【0 2 3 4】

工程 1) N-(5-ブロモ-3-(シクロプロパンカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

## 【0 2 3 5】

DCM (13 mL) 中の N-(5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (200 mg, 0.65 mmol, 1.0 当量) の溶液に塩化シクロプロパンカルボニル (81 mg, 0.78 mmol, 1.2 当量),  $\text{TiCl}_4$  (493 mg, 2.601 mmol, 4.0 当量) を室温に加え、ついで 80°C で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  でクエンチし、DCM (3×100 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製して化合物 22 (169 mg, 0.449 mmol, 収率 69%) を褐色の固体として与えた。

## 【0 2 3 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.14 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J=7.1, 2.2$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=7.7, 2.2$  Hz, 1H), 2.56–2.48 (m, 1H), 1.09–1.00 (m, 2H), 1.00–0.93 (m, 2H)。

## 【0 2 3 7】

工程 2) (2-アミノ-5-(6-フルオロ-5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-インダゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン

## 【0 2 3 8】

ジオキサン (2 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中の化合物 22 (80 mg, 0.21 mmol, 1.0 当量) の溶液に 6-フルオロ-5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾール (115 mg, 0.32 mmol, 1.5 当量),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (45 mg, 0.43 mmol, 2.0 当量),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (16 mg, 0.02 mmol, 0.1 当量) を室温に加え、100°C で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトパッドでろ過して固体を除去し、そして酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製して化合物 23 (44 mg, 0.101 mmol, 収率 48%) をアイボリーの固体として与えた。

20

30

40

50

【0239】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H), 7.94 (d,  $J=1.1$  Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J=10.4$  Hz, 1 H), 7.01 (dd,  $J=6.7, 2.1$  Hz, 1 H), 6.66 (s, 2 H), 5.84 (dd,  $J=9.9, 2.7$  Hz, 1 H), 3.94–3.84 (m, 1 H), 3.84–3.69 (m, 1 H), 2.49–2.45 (m, 1 H), 2.45–2.30 (m, 1 H), 2.24 (d,  $J=2.7$  Hz, 3 H), 2.13–1.89 (m, 2 H), 1.84–1.66 (m, 1 H), 1.66–1.50 (m, 2 H), 1.05–0.91 (m, 2 H), 0.91–0.80 (m, 2 H)

【0240】

工程3) (2-アミノ-5-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン

【0241】

DCM (1 mL) 中の化合物23 (40 mg, 0.09 mmol, 1.0 当量) の溶液に TFA (316 mg, 2.77 mmol, 30.0 当量) を加えた。混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 に調製した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、そして減圧下で濃縮して残留物を与えた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/3) により精製して実施例153 (21.2 mg, 0.061 mmol, 収率 66%) をアイボリーの固体として得た。

【0242】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.23 (s, 1 H), 8.66 (d,  $J=6.6$  Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.42 (d,  $J=9.9$  Hz, 1 H), 7.02 (dd,  $J=7.1, 1.6$  Hz, 1 H), 6.66 (s, 2 H), 2.49–2.43 (m, 1 H), 2.24 (d,  $J=2.7$  Hz, 3 H), 1.03–0.92 (m, 2 H), 0.92–0.82 (m, 2 H); LCMS (エレクトロスプレー)  $m/z$  350.10 (M+H)<sup>+</sup>.

【0243】

以下の表1は、実施例の化合物を、化合物を調製するのに使用された一般的な合成法及び特徴決定データと共に示す。

【0244】

10

20

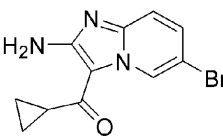
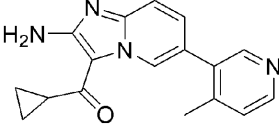
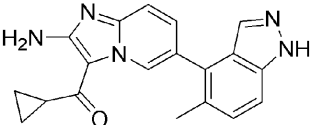
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 実施例の化合物

| 実施例<br>番号 | 構造／名称                                                                                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR／MS (M+1)                                                                                                                                                                                                                                                              | 合成<br>法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1         |  <p>(2-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン</p>                      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 282.10 (M+2H) +.                                                             | A       |
| 2         |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン</p>         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.53 (NH, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 293.10 (M+H) +. | B       |
| 3         |  <p>(2-アミノ-6-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.07 (NH, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.53 (NH, 2H), 2.46-2.45 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 332.10 (M+H) +.                            | B       |

10

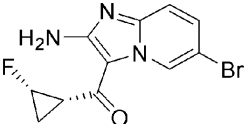
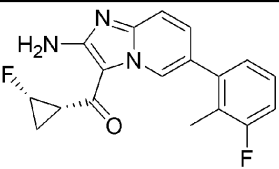
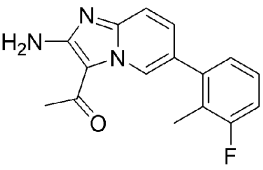
20

30

40

50

【表 1 - 2】

|   |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 4 |  <p>(2-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>                | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.69 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=10Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.25-5.06 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 299.00 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                           | A |
| 5 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.54 (dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30 (q, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.27-5.06 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |
| 6 |  <p>1-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン</p>                | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (brs, 1H), 7.51 (dd, J=1.2, 8.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (q, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 284.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                             | B |

10

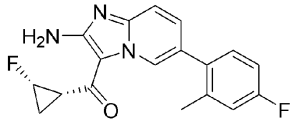
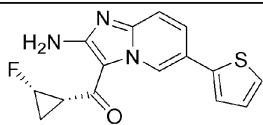
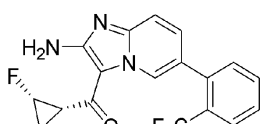
20

30

40

50

【表 1 - 3】

|   |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 7 |  <p>(2-アミノ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.48 (s, 1H), 7.52 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=3.2, 10.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.27-5.06 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |
| 8 |  <p>(2-アミノ-6-(チオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.88 (s, 1H), 7.84 (dd, J=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=0.84, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.2, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=3.6, 5.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.29-5.06 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 302.05 (M+H) <sup>+</sup> .               | B |
| 9 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フ</p>             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.89 (br s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.10-4.80                                                                                                                                         | B |

10

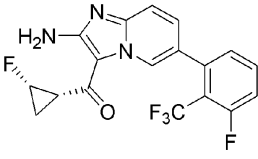
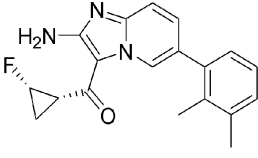
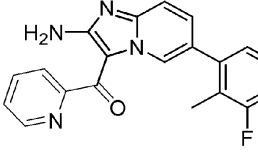
20

30

40

50

【表 1 - 4】

|     |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | ルオロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                                                                                      | (m, 1H), 2. 55 (s, 3H),<br>2. 24-2. 06 (m, 1H),<br>1. 82-1. 54 (m, 1H),<br>1. 27-1. 12 (m, 1H); L<br>CMS (エレクトロスプレー) m/z<br>350. 1 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
| 1 0 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオ<br/>ロ-2-(トリフルオロメチル)<br/>フェニル)イミダゾ[1,2-<br/>a]ピリジン-3-イル)((1<br/>S,2S)-2-フルオロシクロ<br/>プロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 53 (s, 1H),<br>7. 84-7. 77 (m, 1H),<br>7. 60 (dd, J=8. 8, 11.<br>6 Hz, 1H), 7. 50-7. 41<br>(m, 2H), 7. 37 (d, J=<br>7. 6 Hz, 1H), 6. 70 (s,<br>2H), 5. 28-5. 05 (m, 1<br>H), 2. 62-2. 52 (m, 1<br>H), 1. 88-1. 77 (m, 1<br>H), 1. 14-1. 04 (m, 1<br>H); LCMS (エレクトロスプレ<br>ー) m/z 382. 10 (M+H)<br>+.                                                                      | B |
| 1 1 |  <p>(2-アミノ-6-(2,3-ジ<br/>メチルフェニル)イミダゾ[1,<br/>2-a]ピリジン-3-イル)<br/>((1S,2S)-2-フルオロシ<br/>クロプロピル)メタノン</p>                 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 46 (s, 1H),<br>7. 47 (dd, J=1. 6, 8. 8<br>Hz, 1H), 7. 41 (d, J=<br>8. 8 Hz, 1H), 7. 23 (d,<br>J=6. 4 Hz, 1H), 7. 17<br>(t, J=7. 2 Hz, 1H), 7.<br>11 (d, J=6. 4 Hz, 1H),<br>6. 63 (s, 2H), 5. 28-<br>5. 05 (m, 1H), 2. 63-<br>2. 52 (m, 1H), 2. 31<br>(s, 3H), 2. 13 (s, 3H),<br>1. 89-1. 77 (m, 1H),<br>1. 14-1. 04 (m, 1H); L<br>CMS (エレクトロスプレー) m/z<br>324. 10 (M+H) +. | B |
| 1 2 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオ</p>                                                                                            | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 77 (br s, 1<br>H), 8. 77-8. 76 (m, 1<br>H), 8. 14-8. 07 (m, 2<br>H), 7. 77 (br s, 2H),<br>7. 70-7. 66 (m, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                            | B |

10

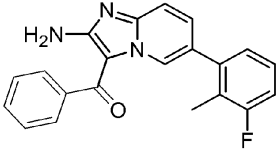
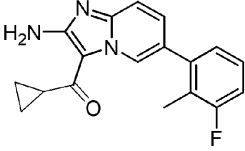
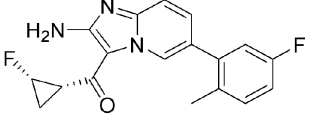
20

30

40

50

【表 1 - 5】

|    |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | <p>ロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (ピリジン-2-イル) メタノン</p>                                                                                                 | <p>7. 62 (dd, J=1. 6, 8. 8 Hz, 1H), 7. 45-7. 43 (m, 1H), 7. 38-7. 33 (m, 1H), 7. 27-7. 19 (m, 2H), 2. 20 (d, J=2. 0 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 347. 1 (M+H) +.</p>                                                                                                                                                           |   |
| 13 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (フェニル) メタノン</p>      | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 06 (br s, 1H), 7. 61-7. 54 (m, 6H), 7. 47-7. 44 (m, 1H), 7. 35-7. 30 (m, 1H), 7. 25-7. 20 (m, 1H), 7. 13 (d, J=6. 8 Hz, 1H), 5. 77 (br s, 2H), 2. 15 (d, J=2. 0 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346. 1 (M+H) +.</p>                                                       | B |
| 14 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) (シクロプロピル) メタノン</p>  | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 47 (br s, 1H), 7. 46 (dd, J=1. 8, 9. 0 Hz, 1H), 7. 38-7. 35 (m, 1H), 7. 31-7. 25 (m, 1H), 7. 20-7. 16 (m, 1H), 7. 10 (d, J=7. 2 Hz, 1H), 6. 53 (br s, 2H), 2. 43-2. 36 (m, 1H), 2. 11 (d, J=2. 0 Hz, 3H), 0. 94-0. 85 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 310. 1 (M+H) +.</p> | B |
| 15 |  <p>(2-アミノ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1S, 2S)-2-フル</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 48 (s, 1H), 7. 51 (dd, J<sub>12</sub>=1. 8 Hz, J<sub>13</sub>=9. 0 Hz, 1H), 7. 34-7. 32 (m, 2H), 7. 15-7. 11 (m, 2H), 6. 63 (s, 2H), 5. 24-5. 04 (m, 1H), 2. 56-</p>                                                                                                    | B |

10

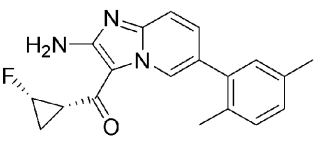
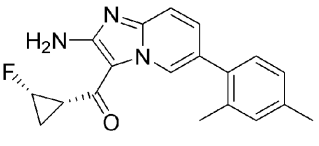
20

30

40

50

【表 1 - 6】

|     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | オロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                                                    | 2. 5 2 (m, 1H), 2. 2 0 (s, 3H), 1. 8 6-1. 7 5 (m, 1H), 1. 1 1-1. 0 2 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 2 8. 1 0 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
| 1 6 |  <p>(2-アミノ-6-(2,5-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 5 0 (s, 1H), 7. 5 2 (dd, J 1 2=1. 8 Hz, J 1 3=9. 0 Hz, 1H), 7. 4 0 (d, J=10. 0 Hz, 1H), 7. 2 1 (d, J=7. 6 Hz, 1H), 7. 1 4-7. 0 9 (m, 2H), 6. 6 4 (s, 2H), 5. 2 6-5. 0 7 (m, 1H), 2. 6 1-2. 5 3 (m, 1H), 2. 3 1 (s, 3H), 2. 2 1 (s, 3H), 1. 8 9-1. 7 8 (m, 1H), 1. 1 4-1. 0 5 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 2 4. 1 0 (M+H) +. | B |
| 1 7 |  <p>(2-アミノ-6-(2,4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 4 4 (s, 1H), 7. 4 6 (dd, J 1 2=1. 8 Hz, J 1 3=9. 0 Hz, 1H), 7. 3 6 (d, J=10. 0 Hz, 1H), 7. 1 3 (d, J=7. 6 Hz, 2H), 7. 0 7-7. 0 5 (m, 1H), 6. 5 9 (s, 2H), 5. 2 3-5. 0 2 (m, 1H), 2. 5 5-2. 5 0 (m, 1H), 2. 2 9 (s, 3H), 2. 1 9 (s, 3H), 1. 8 5-1. 7 5 (m, 1H), 1. 1 0-1. 0 9 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 2 4. 1 0 (M+H) +. | B |

10

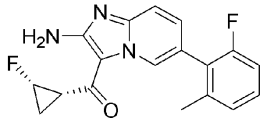
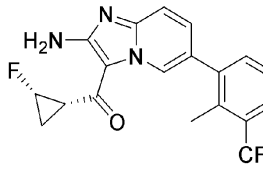
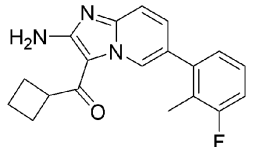
20

30

40

50

【表 1 - 7】

|    |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 18 |  <p>(2-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>        | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 7.46 (d, J=0.8Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.28-5.05 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                             | B |
| 19 |  <p>(2-アミノ-6-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.51 (dd, J=2.4, 9.6Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.25-5.02 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 378.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |
| 20 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(シクロブチル)メタノン</p>                     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (br s, 1H), 7.50 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.40 (br s, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 4H), 2.17 (d, J=2.0Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H); LCMS (エレクト                                    | B |

10

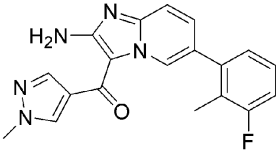
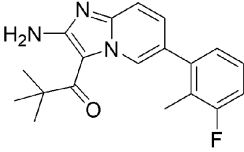
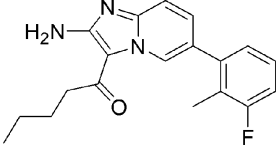
20

30

40

50

【表 1 - 8】

|    |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                                                                                                    | ロスプレー) $m/z$ 324.1 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
| 21 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.17 (d, J=2.0Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 350.1 (M+H) <sup>+</sup> .        | B |
| 22 |  <p>1-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン</p>      | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.61 (br s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32 (q, J=7.2Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 326.15 (M+H) <sup>+</sup> .                                            | B |
| 23 |  <p>1-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ペンタン-1-オン</p>             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.55 (br s, 1H), 7.51 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.44 (br s, 2H), 2.77 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.17 (d, J=2.8Hz, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 1H), 0.906 (t, J=7.4Hz, 3H); LCMS (エ | B |

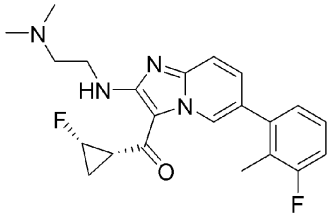
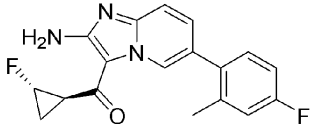
10

20

30

40

【表 1 - 9】

|    |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                                                                                                                         | レクトロスプレー) $m/z$ 326.15 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
| 24 |  <p>(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノール</p> | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.77 (s, 1H), 8.22-8.09 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J=3.8$ Hz, 6H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.33-2.08 (m, 3H), 1.96 (dtd, $J=23.5$ , 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 399.2 (M+H) +.       | C |
| 25 |  <p>(2-アミノ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノール</p>                 | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=2.0$ , 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=6.4$ , 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=2.8$ , 10.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, $J=2.8$ , 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.10-4.88 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 328.10 (M+H) +. | B |

10

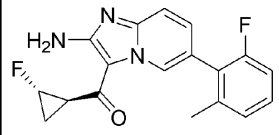
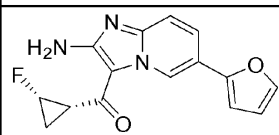
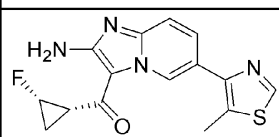
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

|     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2 6 |  <p>(2-アミノ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.41 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.10-4.89 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                   | B |
| 2 7 |  <p>(2-アミノ-6-(フラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.90 (s, 1H), 7.85 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.62 (dd, J=1.6, 3.2 Hz, 1H), 5.29-5.05 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 286.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |
| 2 8 |  <p>(2-アミノ-6-(5-メチルチアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.01-9.88 (m, 1H), 8.99 (br d, J=0.9 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.44 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 5.29-5.07 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 5H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 317.20 (M+H) <sup>+</sup> .                                                   | D |

10

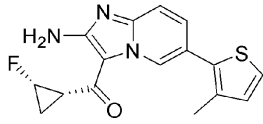
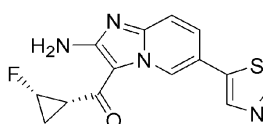
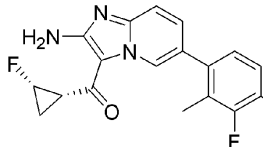
20

30

40

50

【表 1-11】

|    |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 29 |  <p>(2-アミノ-6-(3-メチルチオフェン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.75-9.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J=1.9, 9.1Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (dd, J=0.7, 9.0Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.31-5.05 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.01 (s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 316.20 (M+H) <sup>+</sup> . | D |
| 30 |  <p>(2-アミノ-6-(チアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>            | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.76 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (dd, J <sub>12</sub> =1.8Hz, J <sub>13</sub> =9.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.09-4.92 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 303.00 (M+H) <sup>+</sup> .          | D |
| 31 |  <p>(2-アミノ-6-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 7.52 (dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (q, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.29-5.05 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.21 (d, J=3.2Hz, 3H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H) <sup>+</sup> .            | B |

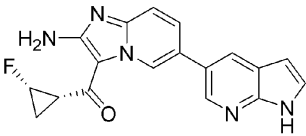
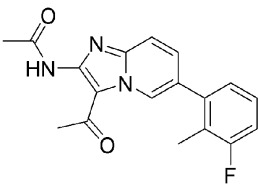
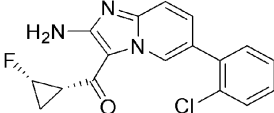
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

|     |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                                                                                                            | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
| 3 2 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.77 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.6, 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J=3.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.54 (q, J=1.6Hz, 1H), 5.32-5.07 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 3 3 |  <p>N-(3-アセチル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド</p>                       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.4, 9.6Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (d, J=2.4Hz, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 326.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                        | E |
| 3 4 |  <p>(2-アミノ-6-(2-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>            | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.24-                                                                                                                                                                                                                              | B |

10

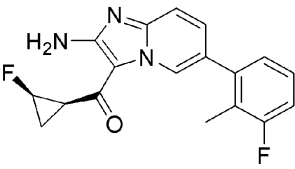
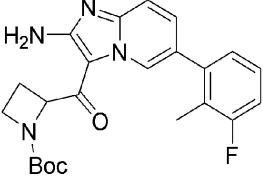
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

|     |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                        | 5. 0 4 (m, 1 H), 2. 5 8 - 2. 5 1 (m, 1 H), 1. 8 5 - 1. 7 5 (m, 1 H), 1. 1 1 - 1. 0 2 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 330. 10 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| 3 5 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 48 (s, 1 H), 7. 50 (dd, J=9. 1, 1. 9 Hz, 1 H), 7. 39 (d, J=9. 9 Hz, 1 H), 7. 32-7. 27 (m, 1 H), 7. 22-7. 12 (m, 2 H), 6. 64 (s, 2 H), 5. 23-5. 03 (m, 1 H), 2. 58-2. 51 (m, 1 H), 2. 13 (d, J=2. 7 Hz, 3 H), 1. 85-1. 75 (m, 1 H), 1. 10-1. 02 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328. 10 (M+H) +.                                                                               | B |
| 3 6 |  <p>tert-ブチル 2-(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)アゼチジン-1-カルボン酸</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 57 (br s, 1 H), 7. 56 (dd, J=8. 8, 1. 6 Hz, 1 H), 7. 43 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 7. 37-7. 32 (m, 1 H), 7. 24 (t, J=9. 0 Hz, 1 H), 7. 17 (d, J=8. 0 Hz, 1 H), 6. 59-6. 53 (m, 2 H), 5. 36-5. 33 (m, 1 H), 3. 84-3. 73 (m, 2 H), 2. 77-2. 61 (m, 1 H), 2. 17 (d, J=2. 4 Hz, 3 H), 2. 03-1. 94 (m, 1 H), 1. 38 (s, 4. 5 H), 1. 22 (s, 4. 5 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 425. 2 (M+H) +. | B |

10

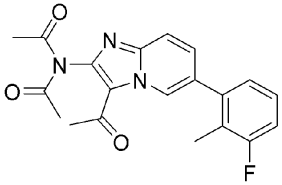
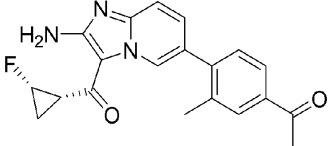
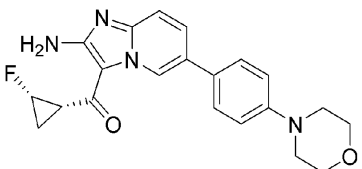
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

|    |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 37 |  <p>N-アセチル-N-(3-アセチル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド</p>                      | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.80 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.20 (d, J=2.7Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 368.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                  | E |
| 38 |  <p>1-(4-(2-アミノ-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-メチルフェニル)エタン-1-オン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.91 (s, 1H), 8.01-7.84 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.33-5.05 (m, 1H), 2.58 (d, J=8.2Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 352.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                  | B |
| 39 |  <p>(2-アミノ-6-(4-モルホリノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノール</p>             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1H), 7.79 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.31-5.04 (m, 1H), 3.76 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.17 (t, J=4.7Hz, 4H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 381.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |

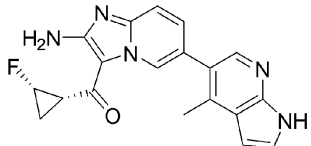
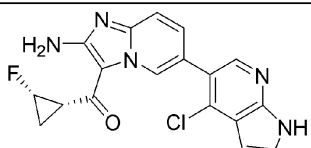
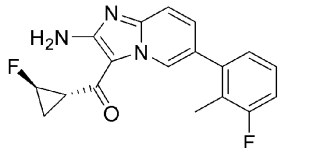
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

|     |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 4 0 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=3.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.58 (q, J=1.8Hz, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 350.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 4 1 |  <p>(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.18 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.58 (q, J=1.8Hz, 1H), 5.32-5.02 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                | L |
| 4 2 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.42 (s, 1H), 7.51 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.04-4.87 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.12 (d, J=2.7Hz, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.33-1.2                                                                 | B |

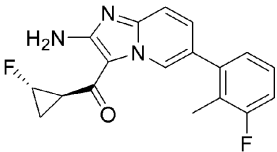
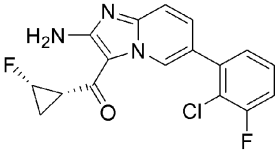
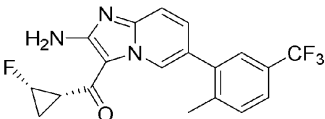
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

|     |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                                                                                                               | 8 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H)+.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
| 4 3 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>          | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.42 (s, 1H), 7.51 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.04-4.87 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.12 (d, J=2.7 Hz, 3H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H)+. | B |
| 4 4 |  <p>(2-アミノ-6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.62 (s, 1H), 7.58 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.24-5.04 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.05 (M+H)+.                                                                         | B |
| 4 5 |  <p>(2-アミノ-6-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.23-5.03 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 374.10 (M+H)+.                                                                                                       | B |

10

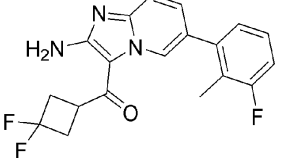
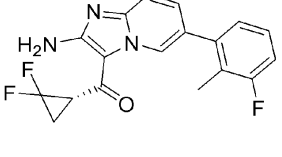
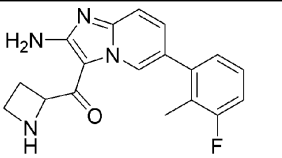
20

30

40

50

【表 1 - 17】

|    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | <p>ピリジン-3-イル) ((1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p>                                                                                                                      | <p>(m, 1H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 378.10 (M+H) +.</p>                                                                                                                                                                                                     |   |
| 46 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノン</p>         | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (br s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 4H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.1 (M+H) +.</p> | B |
| 47 |  <p>(S) - (2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (br s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H) +.</p>              | B |
| 48 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-</p>                               | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (br</p>                                                                                                                    | B |

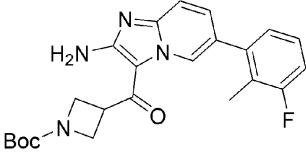
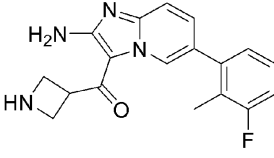
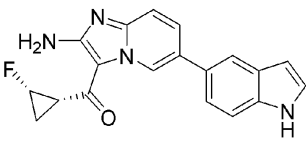
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

|    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | イル) (アゼチジン-2-イル) メ<br>タノン                                                                                                                                                                       | s, 2H), 4. 67-4. 64<br>(m, 1H), 3. 76 (br s,<br>1H), 3. 43-3. 33 (m, 2<br>H), 2. 77-2. 66 (m, 1<br>H), 2. 17 (d, J=2. 4H<br>z, 3H); LCMS (エレクトロス<br>プレー) m/z 325. 10 (M+<br>H) +.                                                                                                                                                                                           |   |
| 49 |  <p>tert-ブチル 3- (2-アミ<br/>ノ-6- (3-フルオロ-2-メ<br/>チルフエニル) イミダゾ [1, 2<br/>-a] ピリジン-3-カルボニ<br/>ル) アゼチジン-1-カルボン酸</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 60 (br s, 1<br>H), 7. 55 (dd, J=9. 2,<br>2. 0Hz, 1H), 7. 42 (d,<br>J=8. 8Hz, 1H), 7. 37-<br>7. 31 (m, 1H), 7. 24<br>(t, J=9. 2Hz, 1H), 7.<br>17 (d, J=8. 0Hz, 1H),<br>6. 49 (s, 2H), 4. 11-<br>3. 99 (m, 5H), 2. 17<br>(d, J=2. 0Hz, 3H), 1.<br>37 (s, 9H); LCMS (エレクト<br>ロスプレー) m/z 425. 2 (M<br>+H) +.         | B |
| 50 |  <p>(2-アミノ-6- (3-フルオ<br/>ロ-2-メチルフエニル) イミダ<br/>ゾ [1, 2-a] ピリジン-3-<br/>イル) (アゼチジン-3-イル) メ<br/>タノン</p>           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 58 (br s, 1<br>H), 7. 52 (dd, J=9. 2,<br>2. 0Hz, 1H), 7. 40 (d,<br>J=8. 4Hz, 1H), 7. 37-<br>7. 31 (m, 1H), 7. 24<br>(t, J=8. 8Hz, 1H), 7.<br>17 (d, J=7. 6Hz, 1H),<br>6. 38 (s, 2H), 4. 20-<br>4. 13 (m, 1H), 3. 73-<br>3. 67 (m, 4H), 2. 17<br>(d, J=2. 4Hz, 3H); LC<br>MS (エレクトロスプレー) m/z 3<br>25. 10 (M+H) +. | B |
| 51 |  <p>(2-アミノ-6- (1H-イン</p>                                                                                     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 11. 21 (s, 1H),<br>9. 86 (s, 1H), 7. 86 (d<br>d, J=9. 1, 1. 9Hz, 1<br>H), 7. 81 (d, J=1. 6H<br>z, 1H), 7. 51 (d, J=8.                                                                                                                                                                                               | L |

10

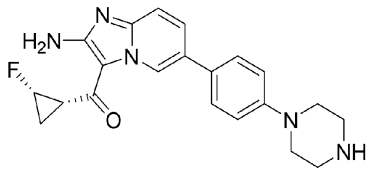
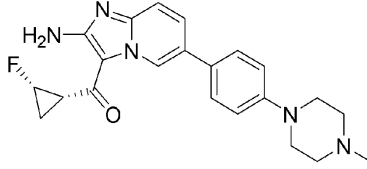
20

30

40

50

【表 1 - 19】

|    |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | ドール-5-イル) イミダゾ<br>[1, 2-a] ピリジン-3-イル)<br>((1S, 2S)-2-フルオ<br>ロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                               | 8 Hz, 1H), 7.48-7.39<br>(m, 2H), 7.37 (dd, J=<br>8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.6<br>2 (s, 2H), 6.52 (t, J=<br>1.9 Hz, 1H), 5.36-5.<br>01 (m, 1H), 2.60 (t, J<br>=7.1 Hz, 1H), 1.96-<br>1.78 (m, 1H), 1.16-<br>1.02 (m, 1H); LCMS (エ<br>レクトロスプレー) m/z 335. 1<br>0 (M+H) +.                                                                                                                                                |   |
| 52 |  <p>(2-アミノ-6-(4-(ピペ<br/>ラジン-1-イル)フェニル)イ<br/>ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-<br/>3-イル)((1S, 2S)-2-<br/>フルオロシクロプロピル)メタノ<br/>ン</p>        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9.78 (s, 1H),<br>7.79 (dd, J=9.1, 1.9<br>Hz, 1H), 7.51 (d, J=<br>8.8 Hz, 2H), 7.41 (d,<br>J=8.8 Hz, 1H), 7.05<br>(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.<br>61 (s, 2H), 5.17 (d, J<br>=67.1 Hz, 1H), 3.25-<br>3.08 (m, 4H), 3.04-<br>2.83 (m, 4H), 2.66-<br>2.54 (m, 1H), 1.95-<br>1.79 (m, 1H), 1.18-<br>1.02 (m, 1H); LCMS (エ<br>レクトロスプレー) m/z 380. 2<br>0 (M+H) +.   | B |
| 53 |  <p>(2-アミノ-6-(4-(4-<br/>メチルピペラジン-1-イル)フ<br/>ェニル)イミダゾ[1, 2-a]<br/>ピリジン-3-イル)((1S, 2<br/>S)-2-フルオロシクロプロピ<br/>ル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9.78 (s, 1H),<br>7.79 (dd, J=9.3, 2.2<br>Hz, 1H), 7.50 (d, J=<br>8.8 Hz, 2H), 7.40 (d,<br>J=8.8 Hz, 1H), 7.05<br>(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.<br>63 (dd, J=9.9, 3.3 Hz<br>z, 2H), 5.31-5.05<br>(m, 1H), 3.27-3.10<br>(m, 4H), 2.59 (m, 1H),<br>2.48-2.35 (m, 4H),<br>2.30-2.17 (m, 3H),<br>1.96-1.79 (m, 1H),<br>1.18-1.05 (m, 1H); L<br>CMS (エレクトロスプレー) m/z | B |

10

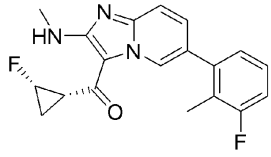
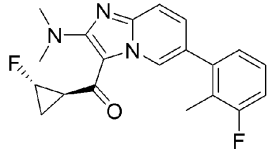
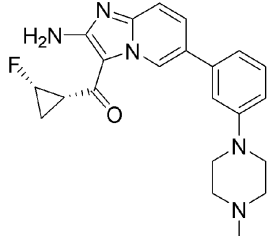
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

|     |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                                                                                                               | 3 9 4 . 2 0 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
| 5 4 |  <p>(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.35 (dd, J=13.7, 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 5.28-5.08 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.07 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.31 (d, J=18.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.10 (M+H) +.           | F |
| 5 5 |  <p>(2-(ジメチルアミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (t, J=1.4 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, J=13.7, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=6.7, 3.1 Hz, 1H), 3.07 (d, J=12.6 Hz, 6H), 2.16 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.50 (td, J=12.9, 6.4 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 356.10 (M+H) +. | G |
| 5 6 |  <p>(2-アミノ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.80 (s, 1H), 7.83 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.35-5.01 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 4H),                                                                                                                | B |

10

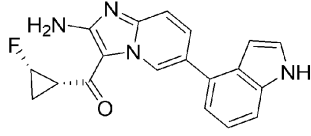
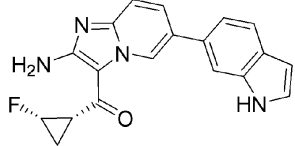
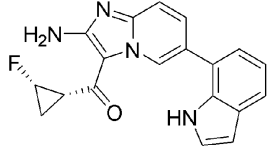
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

|    |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | <p>エニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p>                                                                                                       | <p>2. 66-2. 53 (m, 1H), 2. 49-2. 42 (m, 4H), 2. 23 (s, 3H), 1. 96-1. 79 (m, 1H), 1. 16-1. 04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 394. 20 (M+H) +.</p>                                                                                                                                                                                                           |   |
| 57 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-インドール-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p>  | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11. 36 (s, 1H), 9. 96 (s, 1H), 7. 84 (dd, J=9. 1, 1. 9 Hz, 1H), 7. 58-7. 41 (m, 3H), 7. 27-7. 11 (m, 2H), 6. 75-6. 53 (m, 3H), 5. 35-4. 99 (m, 1H), 2. 66-2. 55 (m, 1H), 1. 94-1. 80 (m, 1H), 1. 15-1. 03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 335. 10 (M+H) +.</p>                                         | L |
| 58 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-インドール-6-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11. 21 (s, 1H), 9. 90 (s, 1H), 7. 87 (dd, J=9. 3, 1. 6 Hz, 1H), 7. 66 (d, J=8. 2 Hz, 2H), 7. 53-7. 36 (m, 2H), 7. 29 (d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 64 (s, 2H), 6. 47 (s, 1H), 5. 33-5. 04 (m, 1H), 2. 77-2. 55 (m, 1H), 2. 00-1. 79 (m, 1H), 1. 18-1. 02 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 335. 10 (M+H) +.</p> | L |
| 59 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-イン</p>                                                                   | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11. 15 (s, 1H), 9. 80 (s, 1H), 7. 72 (dd, J=9. 1, 1. 9 Hz, 1H), 7. 60 (t, J=4. 4 Hz, 1H), 7. 49 (d, J=9.</p>                                                                                                                                                                                         | L |

10

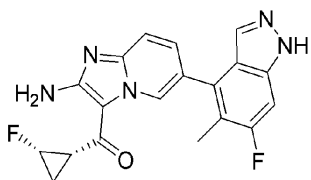
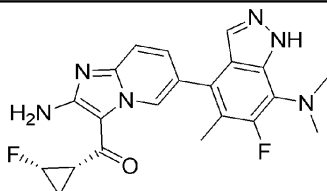
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

|    |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | <p>ドール-7-イル) イミダゾ<br/>[1, 2-a] ピリジン-3-イル)<br/>( (1 S, 2 S) -2-フルオ<br/>ロシクロプロピル) メタノン</p>                                                                                                                                             | <p>3 Hz, 1H), 7.36 (t, J =<br/>2.7 Hz, 1H), 7.21-7.<br/>03 (m, 2H), 6.65 (s, 2<br/>H), 6.55 (s, 1H), 5.34<br/>-5.02 (m, 1H), 2.65-<br/>2.54 (m, 1H), 1.93-<br/>1.77 (m, 1H), 1.16-<br/>1.02 (m, 1H); LCMS (エ<br/>レクトロスプレー) m/z 335. 1<br/>0 (M+H) +.</p>                                                                                                                                                     |   |
| 60 |  <p>(2-アミノ-6-(6-フルオ<br/>ロ-5-メチル-1H-インダゾ<br/>ール-4-イル) イミダゾ [1,<br/>2-a] ピリジン-3-イル)<br/>( (1 S, 2 S) -2-フルオロシ<br/>クロプロピル) メタノン</p>                    | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMS<br/>O-d<sub>6</sub>) δ 13.21 (s, 1H),<br/>9.62 (s, 1H), 7.78<br/>(s, 1H), 7.60 (dd, J =<br/>8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.5<br/>1 (d, J = 8.8 Hz, 1H),<br/>7.40 (d, J = 9.9 Hz, 1<br/>H), 6.72 (s, 2H), 5.34<br/>-5.00 (m, 1H), 2.64-<br/>2.54 (m, 1H), 2.29-<br/>2.13 (m, 3H), 1.91-<br/>1.74 (m, 1H), 1.18-<br/>1.00 (m, 1H); LCMS (エ<br/>レクトロスプレー) m/z 368. 1<br/>0 (M+H) +.</p> | L |
| 61 |  <p>(2-アミノ-6-(7-(ジメ<br/>チルアミノ)-6-フルオロ-5<br/>-メチル-1H-インダゾール-<br/>4-イル) イミダゾ [1, 2-<br/>a] ピリジン-3-イル) ((1<br/>S, 2 S) -2-フルオロシクロ<br/>プロピル) メタノン</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMS<br/>O-d<sub>6</sub>) δ 13.23 (s, 1H),<br/>9.57 (s, 1H), 7.73<br/>(s, 1H), 7.55 (dd, J =<br/>8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.4<br/>8 (d, J = 8.8 Hz, 1H),<br/>6.70 (s, 2H), 5.30-<br/>5.03 (m, 1H), 2.95<br/>(d, J = 2.2 Hz, 6H), 2.<br/>64-2.53 (m, 1H), 2.1<br/>7 (s, 3H), 1.90-1.75<br/>(m, 1H), 1.17-1.01<br/>(m, 1H); LCMS (エレクトロ<br/>スプレー) m/z 411. 15 (M+<br/>H) +.</p>         | L |

10

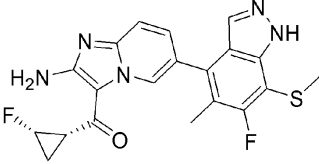
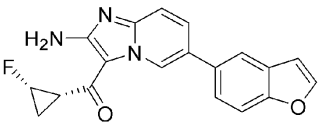
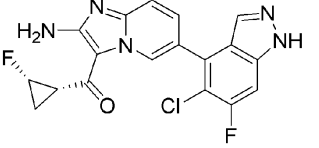
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

|     |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 6 2 |  <p>(2-アミノ-6-(6-フルオロ-5-メチル-7-(メチルチオ)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.50 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.36-4.99 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.22 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.91-1.73 (m, 1H), 1.17-0.99 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 414.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                        | L |
| 6 3 |  <p>(2-アミノ-6-(ベンゾフラン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>                           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.88 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.27-5.10 (m, 1H), 2.61-2.61 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 6 4 |  <p>(2-アミノ-6-(5-クロロ-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシ</p>                    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.51 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.16 (d, J = 67.1 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.89-1.63 (m, 1H), 1.18-0.94 (m, 1H).                                                                                                                                  | L |

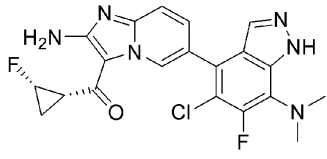
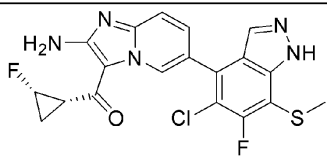
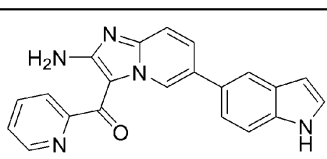
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

|     |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | クロプロピル) メタノン                                                                                                                                                                                | H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 388.05 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
| 6 5 |  <p>(2-アミノ-6-(5-クロロ-7-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.37-4.97 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 1H), 1.16-0.97 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 431.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 6 6 |  <p>(2-アミノ-6-(5-クロロ-6-フルオロ-7-(メチルチオ)-1H-インダゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.82 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.38-4.97 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 4H), 1.92-1.71 (m, 1H), 1.18-0.99 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 434.10 (M+H) <sup>+</sup> .         | L |
| 6 7 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-インドル-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>                          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.23 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.78 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.21-8.04 (m, 2H), 7.93 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 3H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.48-7.24 (m, 3H), 6.53 (s, 1                                                                   | L |

10

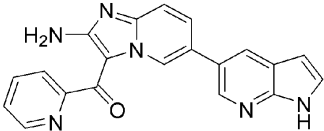
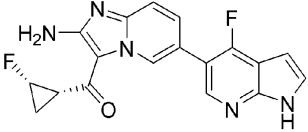
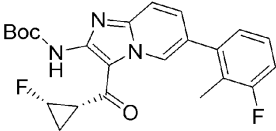
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

|    |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                                                                                                                     | H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 354.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
| 68 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メタノール</p>                                | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.78 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87-7.62 (m, 3H), 7.62-7.34 (m, 2H), 6.55 (s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 355.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                 | L |
| 69 |  <p>(2-アミノ-6-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノール</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.14 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.38 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.62 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.39-4.99 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 354.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 70 |  <p>tert-ブチル(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((1S,2S)-2-フルオロ</p>                                          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.85 (s, 1H), 9.47 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.68 (dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.                                                                                                                                                        | H |

10

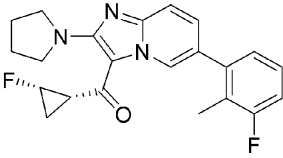
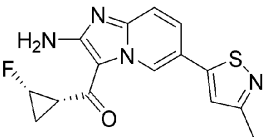
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

|    |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    | ロシクロプロパン-1-カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) カルバミン酸                                                                                                                                  | 2.0 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06-4.83 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28-1.21 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 428.20 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                           |   |
| 71 |  <p>(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノール</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.64-9.51 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37-4.94 (m, 1H), 4.05-3.73 (m, 2H), 2.19 (br s, 1H), 2.16 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.92 (br dd, J = 3.4, 6.3 Hz, 1H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 382.00 (M+H) +. | I |
| 72 |  <p>(2-アミノ-6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノール</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.93 (br s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.9, 9.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.32-5.05 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 317.20 (M+H) +.                                                                                                            | D |

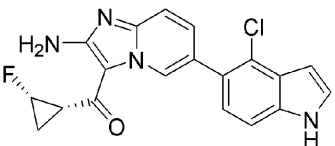
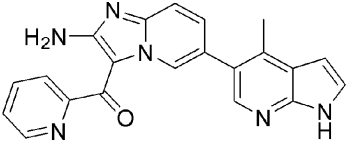
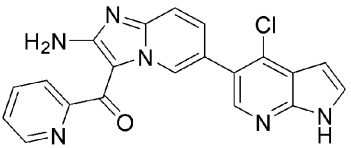
10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

|     |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 7 3 |  <p>(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.65-7.42 (m, 4H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.31-5.05 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 369.10 (M+H) <sup>+</sup> .        | L |
| 7 4 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.69 (d, J=18.7Hz, 1H), 10.08-9.49 (m, 1H), 8.86-8.69 (m, 1H), 8.24-7.99 (m, 3H), 7.80-7.57 (m, 4H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 1H), 6.69-6.51 (m, 1H), 2.50 (d, J=1.6Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 369.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 7 5 |  <p>(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリジン-2-イル)メタノン</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.20 (s, 1H), 10.10-9.73 (s, 1H), 8.85-8.69 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22-8.01 (m, 2H), 7.96-7.60 (m, 5H), 7.56-7.37 (m, 1H), 6.59 (t, J=1.6Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 389.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                   | L |

10

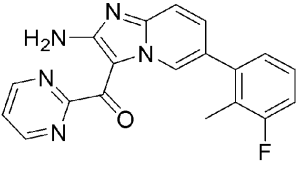
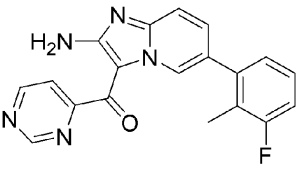
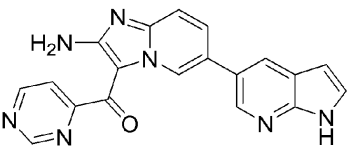
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

|     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 7 6 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン</p>         | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.64 (br s, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (q, J=7.27Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.10 (M+H) <sup>+</sup> .  | B |
| 7 7 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリミジン-4-イル)メタノン</p>         | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.77 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.16-9.10 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.25 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 2.19 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 7 8 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリミジン-4-イル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.89 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.15 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 4H), 6.55-6.54 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 356.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                          | L |

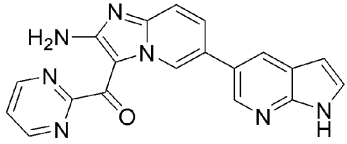
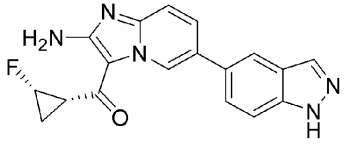
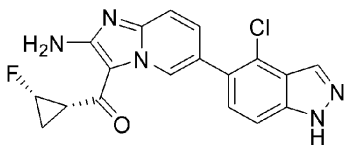
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

|     |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 7 9 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン</p>             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.80 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 9.10-9.02 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 6.66-6.41 (m, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 356.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                | L |
| 8 0 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-インダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>         | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.18 (s, 1H), 10.20-9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.8Hz, 2H), 7.46 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.40-4.99 (m, 1H), 2.89-2.56 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H), 1.20-0.97 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 8 1 |  <p>(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.54 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 2H), 7.47 (q, J=4.6Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.42-4.94 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 1H), 1.16-0.98 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.05 (M+H) <sup>+</sup> .                                                | L |

10

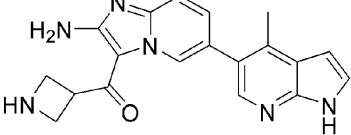
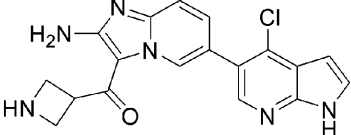
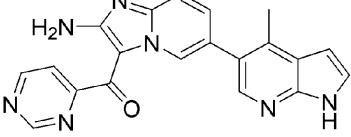
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 8 2 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(アゼチジン-3-イル)メタノン</p>                                                                                              | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.71 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 347.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 8 3 |  <p>CF<sub>3</sub>COOH CF<sub>3</sub>COOH<br/>CF<sub>3</sub>COOH CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(アゼチジン-3-イル)メタノン・4TFA塩</p> | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.17 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.10 (M+H) <sup>+</sup> .                               | L |
| 8 4 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリミジン-4-イル)メタノン</p>                                                                                            | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.70 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.10 (M+H) <sup>+</sup> .                           | L |

10

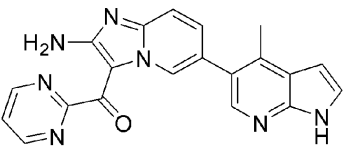
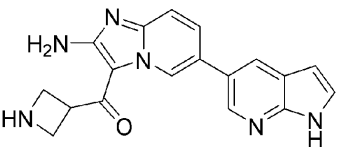
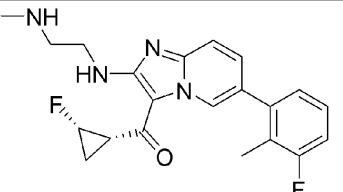
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

|     |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 8 5 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピリミジン-2-イル)メタノン</p>                                                                                        | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.72 (s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 9.03 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 6.62-6.37 (m, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                          | L |
| 8 6 |  <p>CF<sub>3</sub>COOH CF<sub>3</sub>COOH CF<sub>3</sub>COOH<br/>CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(アゼチジン-3-イル)メタノン・4TFA塩</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.82 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 6.61-6.52 (m, 3H), 4.41-3.98 (m, 5H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 333.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                        | L |
| 8 7 |  <p>(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>                                                                      | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50 (br s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 3.58 (q, 6.0Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (d, J=1.6Hz, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 385.15 (M+H) <sup>+</sup> . | J |

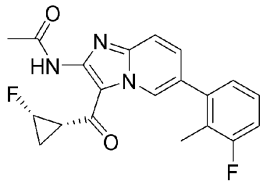
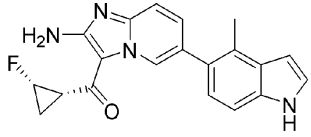
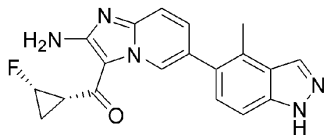
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

|    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 88 |  <p>N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.56 (s, 1H), 9.51 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (dd, J=9.3, 1.6Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.12-4.82 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.18 (d, J=2.2Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.10 (M+H) <sup>+</sup> . | K |
| 89 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.15 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.50 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (d, J=33.0Hz, 3H), 5.30-4.98 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.11-0.96 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                | L |
| 90 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インダゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)</p>        | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.13 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.87-                                                                                                                                           | L |

10

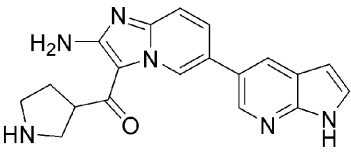
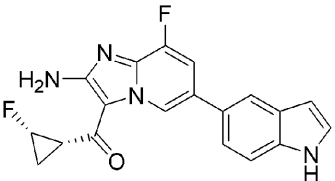
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

|     |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | メタノン                                                                                                                                                                       | 1. 78 (m, 1H), 1. 17 - 1. 05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 350. 10 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
| 9 1 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル) (ピロリジン-3-イル) メタノン</p>          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11. 75 (s, 1H), 9. 88 (br s, 1H), 8. 43 (d, J=2. 4Hz, 1H), 8. 15 (d, J=2. 4Hz, 1H), 7. 87 (dd, J=9. 0, 2. 2Hz, 1H), 7. 51 (t, J=3. 2Hz, 1H), 7. 44 (d, J=9. 6Hz, 1H), 6. 61 (s, 2H), 6. 50-6. 49 (m, 1H), 3. 85-3. 77 (m, 1H), 3. 40-3. 32 (m, 1H), 3. 25-3. 20 (m, 1H), 3. 12-3. 05 (m, 2H), 2. 60-2. 54 (m, 1H), 2. 25-1. 96 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 347. 10 (M+H) +. | L |
| 9 2 |  <p>(2-アミノ-8-フルオロ-6-(1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11. 24 (s, 1H), 9. 70 (s, 1H), 7. 95 - 7. 78 (m, 2H), 7. 51 (q, J=4. 2Hz, 1H), 7. 46-7. 30 (m, 2H), 6. 80 (s, 2H), 6. 52 (d, J=2. 2Hz, 1H), 5. 34-5. 05 (m, 1H), 2. 70-2. 56 (m, 1H), 1. 96-1. 81 (m, 1H), 1. 27-1. 04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 353. 10 (M+H) +.                                                                                                         | M |

10

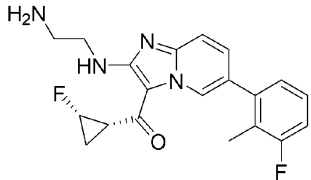
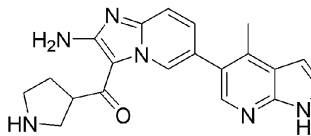
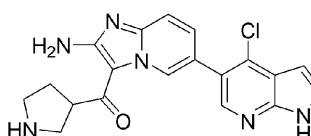
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

|     |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 9 3 |  <p>(2-((2-アミノエチル) アミノ)-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (br s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.34 (q, J=7.2Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.30-5.08 (m, 1H), 3.50 (q, 6.6Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.17 (d, J=2.0Hz, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 371.10 (M+H) <sup>+</sup> . | J |
| 9 4 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-3-イル) メタノン</p>             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.70 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.57 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 361.10 (M+H) <sup>+</sup> .         | L |
| 9 5 |  <p>(2-アミノ-6-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ピロリジン-3-イル) メタノン</p>           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.18 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.67-6.51 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H).                                                                                       | L |

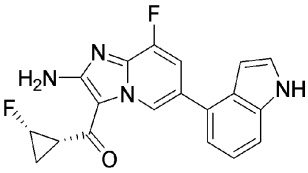
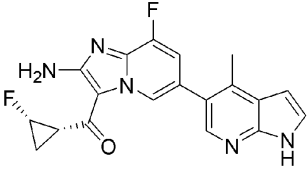
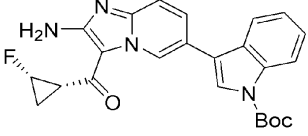
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

|    |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                                                                                                                          | H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 381.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| 96 |  <p>(2-アミノ-8-フルオロ-6-(1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>                 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.40 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.79 (dd, J=11.5, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.29-7.12 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.34-5.02 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 353.10 (M+H) <sup>+</sup> .                         | M |
| 97 |  <p>(2-アミノ-8-フルオロ-6-(4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.73 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (dd, J=11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=3.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.37-5.03 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.48 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.23-1.02 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 368.10 (M+H) <sup>+</sup> . | M |
| 98 |  <p>tert-ブチル 3-(2-アミノ-3-((1S,2S)-2-フ</p>                                                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.54-7.36 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 5.33-5.04                                                                                                                                                                    | L |

10

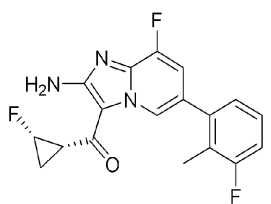
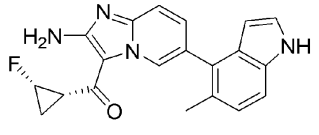
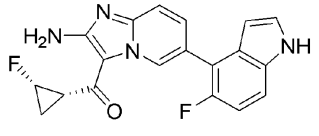
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

|     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | ルオロシクロプロパン-1-カルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1H-インドール-1-カルボン酸                                                                                                                  | (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.16-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 435.15 (M+H)+.                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| 99  |  <p>(2-アミノ-8-フルオロ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-yl)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.35 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.29-5.10 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H)+.                                                                                                                 | M |
| 100 |  <p>(2-アミノ-6-(5-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.14 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.33-5.00 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.14-0.98 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.10 (M+H)+. | L |
| 101 |  <p>(2-アミノ-6-(5-フルオ</p>                                                                      | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.41 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.72 (dt, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.08 (dd, J=11.                                                                                                                                                                                                                    | L |

10

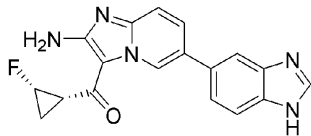
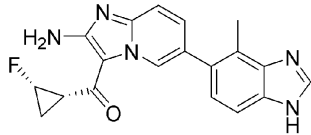
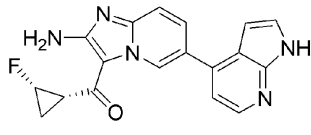
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

|       |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|       | ロ-1H-インドール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メタノン                                                                                                           | 0, 8. 8 H z, 1 H), 6. 6 8 (s, 2 H), 6. 4 4 (t, J = 2. 2 H z, 1 H), 5. 3 2-5. 0 3 (m, 1 H), 2. 6 5-2. 5 3 (m, 1 H), 1. 9 4-1. 7 4 (m, 1 H), 1. 1 5-1. 0 2 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 5 3. 1 0 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                 |   |
| 1 0 2 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (4 0 0 M H z, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ 1 2. 5 4 (s, 1 H), 9. 8 8 (b r s, 1 H), 8. 2 8 (s, 1 H), 7. 9 3-7. 6 2 (m, 3 H), 7. 5 2-7. 4 2 (m, 2 H), 6. 6 5 (s, 2 H), 5. 2 9-5. 0 7 (m, 1 H), 2. 6 4-2. 5 6 (m, 1 H), 1. 9 3-1. 8 2 (m, 1 H), 1. 1 7-1. 0 7 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 3 6. 1 0 (M+H) +.                                                                                                | L |
| 1 0 3 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-ベンゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p>   | <sup>1</sup> H NMR (4 0 0 M H z, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ 1 2. 6 5 (s, 0. 5 H), 1 2. 5 0 (s, 0. 5 H), 9. 5 4 (b r s, 1 H), 8. 2 9 (s, 0. 5 H), 8. 2 4 (s, 0. 5 H), 7. 5 9-7. 4 0 (m, 3 H), 7. 1 4 (t, J = 9. 0 H z, 1 H), 6. 6 5 (s, 2 H), 5. 2 8-5. 0 5 (m, 1 H), 2. 6 2-2. 5 3 (m, 1 H), 2. 5 2 (s, 1. 5 H), 2. 4 4 (s, 1. 5 H), 1. 8 9-1. 7 7 (m, 1 H), 1. 1 4-1. 0 4 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 5 0. 1 0 (M+H) +. | L |
| 1 0 4 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロ</p>                                                                           | <sup>1</sup> H NMR (4 0 0 M H z, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ 1 1. 8 6 (s, 1 H), 1 0. 1 0 (b r s, 1 H), 8. 2 7 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 7. 9 1 (d d, J = 9. 2, 2. 0                                                                                                                                                                                                                                                              | L |

10

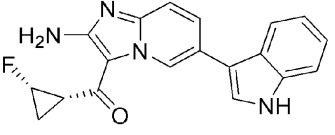
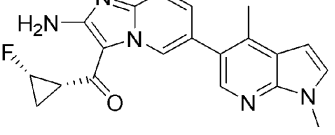
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

|     |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | ロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                    | H z, 1 H), 7. 5 9 (t, J = 3. 0 H z, 1 H), 7. 4 9 (d, J = 9. 6 H z, 1 H), 7. 2 5 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 6. 7 2 (s, 2 H), 6. 6 8-6. 6 5 (m, 1 H), 5. 2 6-5. 0 3 (m, 1 H), 2. 6 1-2. 5 2 (m, 1 H), 1. 9 1-1. 7 9 (m, 1 H), 1. 1 2-1. 0 5 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336. 10 (M+H) +.                                                                     |   |
| 105 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-インドール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p>                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11. 49 (s, 1 H), 10. 02 (s, 1 H), 7. 97-7. 77 (m, 3 H), 7. 56-7. 37 (m, 2 H), 7. 25-7. 12 (m, 2 H), 6. 58 (s, 2 H), 5. 34-5. 04 (m, 1 H), 2. 71-2. 54 (m, 1 H), 1. 97-1. 81 (m, 1 H), 1. 17-1. 02 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 335. 10 (M+H) +.                                                     | L |
| 106 |  <p>(2-アミノ-6-(1,4-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ((1 S, 2 S) -2-フルオロシクロプロピル) メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 54 (br s, 1 H), 8. 15 (s, 1 H), 7. 61-7. 52 (m, 2 H), 7. 44 (d, J = 8. 8 H z, 1 H), 6. 67 (br s, 2 H), 6. 60 (d, J = 3. 2 H z, 1 H), 5. 28-5. 06 (m, 1 H), 3. 84 (s, 3 H), 2. 63-2. 53 (m, 1 H), 2. 46 (s, 3 H), 1. 89-1. 77 (m, 1 H), 1. 14-1. 04 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 364. 10 (M+H) +. | L |

10

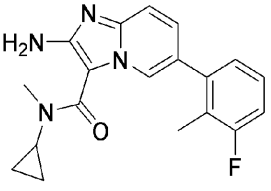
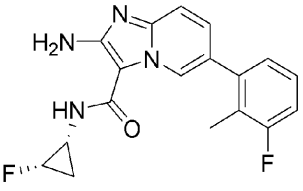
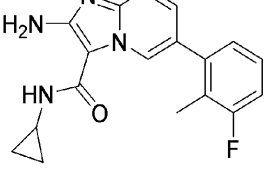
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

|     |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 107 |  <p>2-アミノ-N-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p>           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.21 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.60-0.51 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 339.10 (M+H) <sup>+</sup> .                    | N |
| 108 |  <p>2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.16 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.84-4.64 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.17 (d, J=1.4Hz, 3H), 1.19-1.04 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.10 (M+H) <sup>+</sup> . | N |
| 109 |  <p>2-アミノ-N-シクロプロピル-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p>               | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.17 (d, J=2.0Hz, 3H), 0.69-0.55 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.10 (M+H) <sup>+</sup> .                    | N |

10

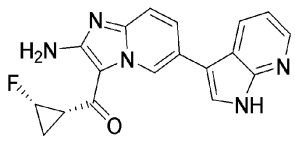
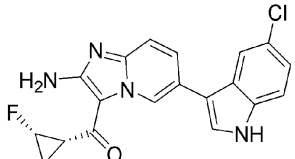
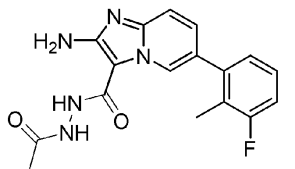
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

|       |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 1 0 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.04 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.31 (t, J=2.5Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.24 (q, J=4.2Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.27-5.08 (m, 1H), 2.59-2.59 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336.10 (M+H) <sup>+</sup> .          | L |
| 1 1 1 |  <p>(2-アミノ-6-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.66 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.23-5.08 (m, 1H), 2.56-2.56 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 369.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 1 1 2 |  <p>N'-アセチル-2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]</p>                                   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.82 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.06 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.1Hz, 2H), 7.33-7.16 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 2.16 (d, J=2.2Hz, 3H), 1.90 (s, 3H); LCMS (エレクト                                                                                                                                                                    | O |

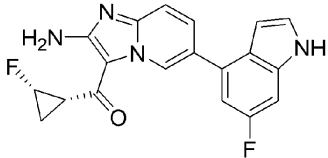
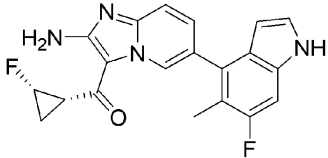
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

|     |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | <p>ピリジン-3-カルボヒドラジド</p>                                                                                                                                                           | <p>トロスプレー) <math>m/z</math> 342.10 (M+H) +.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| 113 |  <p>(2-アミノ-6-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>         | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 11.42 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.86 (dd, <math>J=9.1, 1.9</math> Hz, 1H), 7.49 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 1H), 7.45 (dd, <math>J=6.0, 3.8</math> Hz, 1H), 7.21 (dd, <math>J=9.6, 1.4</math> Hz, 1H), 7.04 (dd, <math>J=10.4, 2.2</math> Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.22-5.05 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) <math>m/z</math> 353.10 (M+H) +.</p>      | L |
| 114 |  <p>(2-アミノ-6-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 11.25 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.63 (dd, <math>J=8.8, 1.6</math> Hz, 1H), 7.55 (d, <math>J=9.3</math> Hz, 1H), 7.32 (t, <math>J=2.7</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J=10.4</math> Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.09 (t, <math>J=2.2</math> Hz, 1H), 5.27-5.07 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.16 (d, <math>J=2.7</math> Hz, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) <math>m/z</math> 367.10 (M+H) +.</p> | L |

10

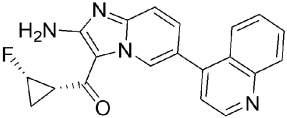
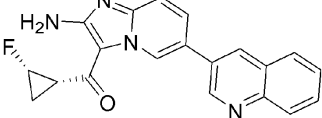
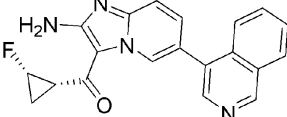
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

|     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 115 |  <p>(2-アミノ-6-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.72 (s, 1H), 8.94 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.21-5.05 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 347.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 116 |  <p>(2-アミノ-6-(キノリン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.86-10.14 (1H), 9.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.64 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.25-5.09 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 347.10 (M+H) <sup>+</sup> .                     | L |
| 117 |  <p>(2-アミノ-6-(イソキノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.67 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.73 (td, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.50 (d,                                                                                                                                     | L |

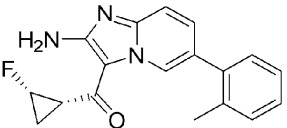
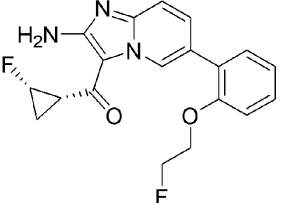
10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

|       |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|       | プロピル) メタノン                                                                                                                                                               | J = 8. 8 H z, 1 H), 6. 7 1 (s, 2 H), 5. 2 2-5. 0 4 (m, 1 H), 2. 5 8-2. 5 4 (m, 1 H), 1. 8 3-1. 7 5 (m, 1 H), 1. 0 9-1. 0 3 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 4 7. 1 0 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
| 1 1 8 |  <p>(2-アミノ-6-(4-トリル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 4 6 (s, 1 H), 7. 5 1 (d, J = 9. 1 H z, 1 H), 7. 3 8 (d, J = 9. 9 H z, 1 H), 7. 3 1-7. 2 4 (m, 4 H), 6. 6 3 (s, 2 H), 5. 2 2-5. 0 4 (m, 1 H), 2. 5 5-2. 5 0 (m, 1 H), 2. 2 3 (s, 3 H), 1. 8 3-1. 7 6 (m, 1 H), 1. 0 8-1. 0 3 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 1 1. 1 0 (M+H) +.                                                                                                                                                  | L |
| 1 1 9 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 7 0 (s, 1 H), 7. 7 0 (d, J = 9. 3 H z, 1 H), 7. 4 4-7. 3 6 (m, 3 H), 7. 1 7 (d, J = 7. 7 H z, 1 H), 7. 0 9 (dd, J = 7. 7, 6. 6 H z, 1 H), 6. 6 7 (s, 2 H), 5. 0 8-4. 9 1 (m, 1 H), 4. 7 7 (t, J = 3. 8 H z, 1 H), 4. 6 5 (t, J = 3. 8 H z, 1 H), 4. 3 3 (t, J = 3. 8 H z, 1 H), 4. 2 6 (t, J = 3. 8 H z, 1 H), 3. 1 0-3. 0 2 (m, 1 H), 1. 6 6-1. 5 5 (m, 1 H), 1. 3 9-1. 3 1 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 5 8. 1 0 (M+H) +. | L |

10

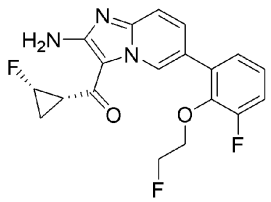
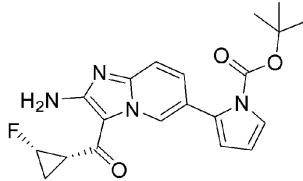
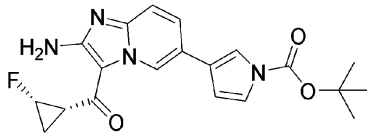
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

|     |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 120 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.71 (s, 1H), 7.70 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.09-4.92 (m, 1H), 4.55 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.43 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.15 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.08 (t, J=3.6Hz, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 376.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 121 |  <p>tert-ブチル 2-(2-アミノ-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 7.48 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.38 (q, J=1.6Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.32 (q, J=1.8Hz, 1H), 6.28 (t, J=3.6Hz, 1H), 5.21-5.03 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 385.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                          | L |
| 122 |  <p>tert-ブチル 3-(2-アミノ-3-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.70 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.61-6.60 (m, 3H), 5.22-5.05 (m, 1H), 2.57-2.57 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.59                                                                                                                                                                                   | L |

10

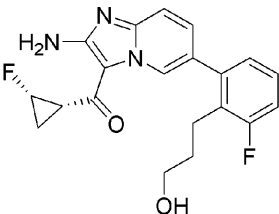
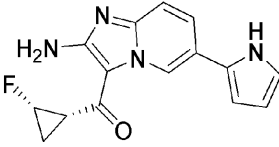
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

|     |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | <p>ピリジン-6-イル)-1H-ピ<br/>ロール-1-カルボン酸</p>                                                                                                                                                                   | <p>(s, 9H), 1.13-1.05<br/>(m, 1H); LCMS (エレクトロ<br/>スプレー) m/z 385.10 (M+<br/>H) +.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
| 123 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオ<br/>ロ-2-(3-ヒドロキシプロピ<br/>ル)フェニル)イミダゾ[1,2<br/>-a]ピリジン-3-イル)((1<br/>S, 2S)-2-フルオロシクロ<br/>プロピル)メタノン</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMS<br/>O-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H),<br/>7.46 (d, J=8.8Hz, 1<br/>H), 7.39 (d, J=8.2H<br/>z, 1H), 7.32-7.27<br/>(m, 1H), 7.20 (t, J=<br/>8.5Hz, 1H), 7.09 (d,<br/>J=6.6Hz, 1H), 6.65<br/>(s, 2H), 5.22-5.05<br/>(m, 1H), 4.33 (t, J=<br/>5.2Hz, 1H), 3.23 (q,<br/>J=6.0Hz, 2H), 2.55-<br/>2.50 (m, 3H), 1.82-<br/>1.76 (m, 1H), 1.55-<br/>1.50 (m, 2H), 1.07-<br/>1.03 (m, 1H); LCMS (エ<br/>レクトロスプレー) m/z 372.1<br/>0 (M+H) +.</p> | L |
| 124 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロ<br/>ール-2-イル)イミダゾ[1,<br/>2-a]ピリジン-3-イル)<br/>((1S, 2S)-2-フルオロシ<br/>クロプロピル)メタノン</p>                  | <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMS<br/>O-d<sub>6</sub>) δ 11.45 (s, 1H),<br/>9.76 (s, 1H), 7.76 (d<br/>d, J=9.1, 1.9Hz, 1<br/>H), 7.37 (d, J=9.3H<br/>z, 1H), 6.85-6.85<br/>(m, 1H), 6.59 (s, 2H),<br/>6.43 (s, 1H), 6.13-<br/>6.12 (m, 1H), 5.26-<br/>5.09 (m, 1H), 2.53-<br/>2.62 (m, 1H), 1.90-<br/>1.90 (m, 1H), 1.10-<br/>1.10 (m, 1H); LCMS (エ<br/>レクトロスプレー) m/z 285.1<br/>0 (M+H) +.</p>                                                                      | L |

10

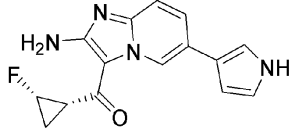
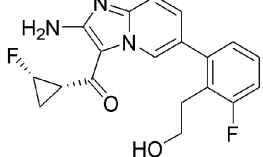
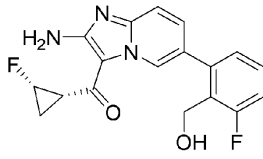
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

|       |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 2 5 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-ピロール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.09 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.26-5.08 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 285.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                | L |
| 1 2 6 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49 (s, 1H), 7.55 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.25-5.08 (m, 1H), 4.71 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.74 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 358.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 1 2 7 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.61 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.26-5.06 (m, 2H), 4.39 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.59-2.59 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H).                                                                                                                                              | L |

10

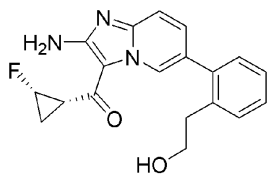
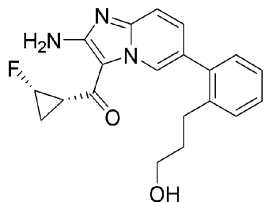
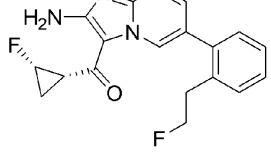
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

|     |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | ル) メタノン                                                                                                                                                                  | H); LCMS (エレクトロスプレ-)<br>m/z 344.10 (M+H)<br>+.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| 128 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.44 (s, 1H), 7.48 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.56 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.44 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレ-)<br>m/z 340.10 (M+H)<br>+. | L |
| 129 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.44 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.23-5.02 (m, 1H), 4.32 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレ-)<br>m/z 354.10 (M+H)<br>+.           | L |
| 130 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.45 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 5.21-5.04 (m, 1H), 4.52 (dt, J=4.7, 3.6 Hz, 2H), 3.44 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレ-)<br>m/z 354.10 (M+H)<br>+.                         | L |

10

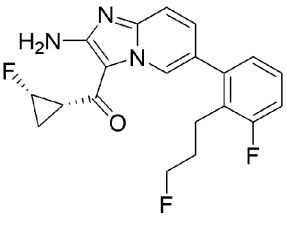
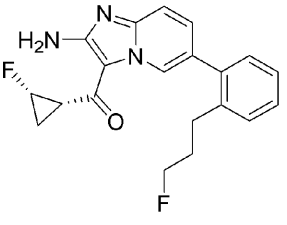
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

|     |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | フルオロエチル) フェニル) イミ<br>ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3<br>-イル) ((1 S, 2 S) -2-フル<br>オロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                     | H), 2. 93 (d t, J=23.<br>6, 6. 3 Hz, 2H), 2. 55-<br>2. 50 (m, 1H), 1. 82-<br>1. 76 (m, 1H), 1. 08-<br>1. 03 (m, 1H); LCMS (エ<br>レクトロスプレー) m/z 342. 1<br>0 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| 131 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオ<br/>ロ-2-(3-フルオロプロピ<br/>ル)フェニル)イミダゾ[1, 2<br/>-a]ピリジン-3-イル)((1<br/>S, 2S)-2-フルオロシクロ<br/>プロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 51 (s, 1H),<br>7. 52-7. 41 (m, 2H),<br>7. 39-7. 24 (m, 2H),<br>7. 15 (d, J=6. 6 Hz, 1<br>H), 6. 69 (s, 2H), 5. 25<br>-5. 07 (m, 1H), 4. 32<br>(d t, J=47. 3, 5. 8 Hz,<br>2H), 2. 69-2. 65 (m, 2<br>H), 2. 59-2. 56 (m, 1<br>H), 1. 86-1. 74 (m, 3<br>H), 1. 10-1. 06 (m, 1<br>H); LCMS (エレクトロスプレ<br>ー) m/z 374. 10 (M+H)<br>+.                              | L |
| 132 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(3-フ<br/>ルオロプロピル)フェニル)イ<br/>ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-<br/>3-イル)((1S, 2S)-2-フ<br/>ルオロシクロプロピル)メタ<br/>ノン</p>      | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 46 (s, 1H),<br>7. 46 (dd, J=9. 1, 1. 9<br>Hz, 1H), 7. 39-7. 35<br>(m, 3H), 7. 29-7. 22<br>(m, 2H), 6. 63 (s, 2H),<br>5. 21-5. 04 (m, 1H),<br>4. 35 (t, J=5. 8 Hz, 1<br>H), 4. 23 (t, J=6. 0 H<br>z, 1H), 2. 63 (t, J=8.<br>0 Hz, 2H), 2. 54-2. 54<br>(m, 1H), 1. 82-1. 72<br>(m, 3H), 1. 06-1. 03<br>(m, 1H); LCMS (エレクトロ<br>スプレー) m/z 356. 10 (M+<br>H) +. | L |

10

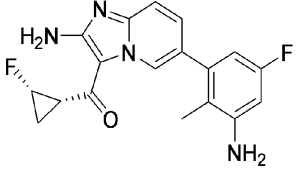
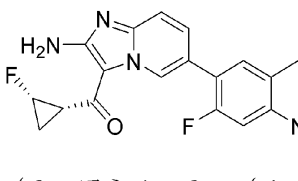
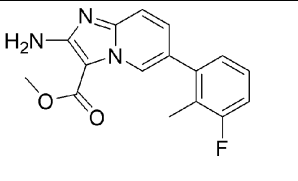
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

|       |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 3 3 |  <p>(2-アミノ-6-(3-アミノ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタンオン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.40 (s, 1H), 7.41 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.44 (dd, J=11.5, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.21-5.04 (m, 1H), 2.53-2.53 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |
| 1 3 4 |  <p>(2-アミノ-6-(4-アミノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタンオン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.64 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.46 (d, J=13.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.23-5.02 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.10 (M+H) <sup>+</sup> .                   | B |
| 1 3 5 |  <p>メチル 2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸</p>                            | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (br s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (d, J=2.3 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3                                                                                                         | P |

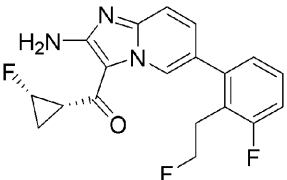
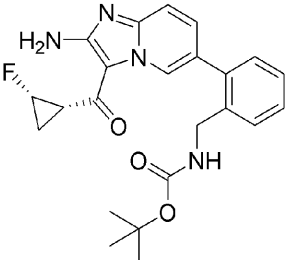
10

20

30

40

【表 1 - 5 0】

|       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|       |                                                                                                                                                                                   | 0 0 . 1 0 (M+H) +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| 1 3 6 |  <p>(2-アミノ-6-((3-フルオロ-2-((2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.27 (dd, J=9.6, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.23-5.02 (m, 1H), 4.47 (dt, J=47.1, 6.5 Hz, 2H), 2.96 (dt, J=22.0, 6.3 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.10 (M+H) +. | L |
| 1 3 7 |  <p>tert-ブチル (2-((2-アミノ-3-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンジル)カルバミン酸</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.44 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.06 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 425.20 (M+H) +.                       | L |

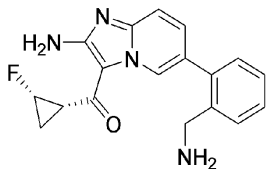
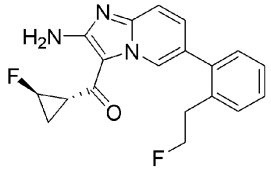
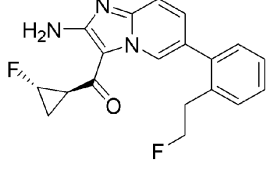
10

20

30

40

【表 1 - 5 1】

|     |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 138 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.50 (s, 1H), 7.62 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.46 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.24-5.03 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 326.10 (M+H) <sup>+</sup> .     | L |
| 139 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.49-9.34 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 6.73-6.60 (m, 2H) 5.10-4.87 (m, 1H), 4.63-4.44 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.34 (dq, J=12.73, 6.27Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.10 (M+H) <sup>+</sup> . | L |
| 140 |  <p>(2-アミノ-6-(2-(2-フルオロエチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3</p>                               | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.51-9.33 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34 (td, J=7.32, 1.25Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H),                                                                                                                                                                    | L |

10

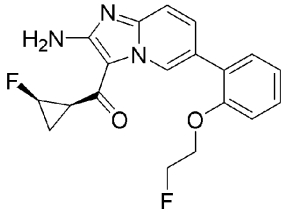
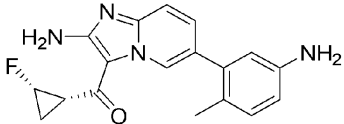
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

|       |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|       | <p>－イル) ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) メタノン</p>                                                                                                                                                                                        | <p>6. 7 5 - 6. 5 7 (m, 2 H),<br/>5. 1 0 - 4. 8 8 (m, 1 H),<br/>4. 6 2 - 4. 4 6 (m, 2 H),<br/>3. 1 0 - 3. 0 1 (m, 1 H),<br/>3. 0 1 - 2. 9 0 (m, 2 H),<br/>1. 6 6 - 1. 5 3 (m, 1 H),<br/>1. 3 4 (d q, J = 1 2. 6 5,<br/>6. 2 5 H z, 1 H); LCMS (エ<br/>レクトロスプレー) m/z 3 4 2. 0<br/>0 (M+H) +</p>                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| 1 4 1 |  <p>(2 - アミノ - 6 - (3 - フルオ<br/>ロ - 2 - (2 - フルオロエトキ<br/>シ) フェニル) イミダゾ [1, 2<br/>- a] ピリジン - 3 - イル) ((1<br/>R, 2 R) - 2 - フルオロシクロ<br/>プロピル) メタノン</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (4 0 0 M H z, DMS<br/>O - d<sub>6</sub>) δ 9. 8 6 - 9. 6 9<br/>(m, 1 H), 8. 4 8 (s, 1 H)<br/>7. 7 0 (d d, J = 9. 1 3, 1.<br/>8 8 H z, 1 H), 7. 4 8 - 7. 1<br/>8 (m, 5 H) 6. 6 8 (b r s,<br/>2 H) 5. 4 0 - 4. 9 9 (m, 1<br/>H), 4. 6 4 - 4. 3 5 (m, 2<br/>H), 4. 2 6 - 4. 0 3 (m, 2<br/>H), 1. 9 6 - 1. 7 4 (m, 1<br/>H), 1. 2 7 - 0. 9 5 (m, 2<br/>H); LCMS (エレクトロスプレ<br/>ー) m/z 3 7 6. 1 0 (M+H) +</p>                                                                                                      | L |
| 1 4 2 |  <p>(2 - アミノ - 6 - (5 - アミノ<br/>- 2 - メチルフェニル) イミダゾ<br/>[1, 2 - a] ピリジン - 3 - イ<br/>ル) ((1 S, 2 S) - 2 - フルオ<br/>ロシクロプロピル) メタノン</p>                 | <p><sup>1</sup>H NMR (4 0 0 M H z, DMS<br/>O - d<sub>6</sub>) δ 9. 4 5 (s, 1 H),<br/>7. 4 5 (d d, J = 8. 8, 2. 2<br/>H z, 1 H), 7. 3 4 (d, J =<br/>8. 2 H z, 1 H), 6. 9 2 (d,<br/>J = 8. 2 H z, 1 H), 6. 5 9<br/>(s, 2 H), 6. 4 9 (d d, J =<br/>8. 0, 2. 5 H z, 1 H), 6. 4<br/>6 (d, J = 2. 2 H z, 1 H),<br/>5. 2 1 - 5. 0 2 (m, 1 H),<br/>4. 9 7 (s, 2 H), 2. 5 5 -<br/>2. 5 1 (m, 1 H), 2. 0 5<br/>(s, 3 H), 1. 8 3 - 1. 7 7<br/>(m, 1 H), 1. 0 8 - 1. 0 3<br/>(m, 1 H); LCMS (エレクトロ<br/>スプレー) m/z 3 2 5. 1 0 (M+<br/>H) +.</p> | B |

10

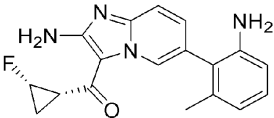
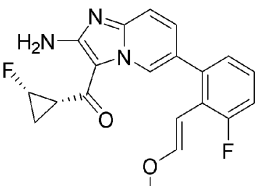
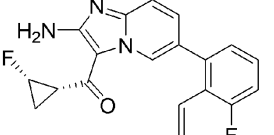
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

|       |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 4 3 |  <p>(2-アミノ-6-(2-アミノ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.31 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.58 (d, J=7.7Hz, 3H), 6.49 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.24-5.07 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.55-2.53 (m, 1H), 1.92 (d, J=5.5Hz, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.10 (M+H) <sup>+</sup> .                                      | B |
| 1 4 4 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-((E)-2-メトキシビニル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.46 (dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, J=12.9, 1.4Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.42 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.22-5.02 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (q, J=7.7Hz, 1H), 1.80 (d, J=23.6Hz, 1H), 1.07 (t, J=6.6Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.10 (M+H) <sup>+</sup> . | B |
| 1 4 5 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-ビニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フル</p>                         | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.32 (dd, J=10.7, 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.44 (dd, J=17.9, 11.8Hz, 1H), 5.70                                                                                                                                                                          | B |

10

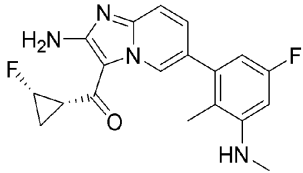
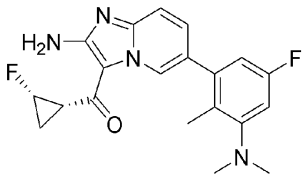
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

|     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     | オロシクロプロピル) メタノン                                                                                                                                                                    | (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.26-5.06 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.10 (qd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H) LCMS (エレクトロスプレー) m/z 340.10 (M+H) +.                                                                                                                                                                                              |   |
| 146 |  <p>(2-アミノ-6-(5-フルオロ-2-メチル-3-(メチルアミノ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.45 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.37-6.27 (m, 2H), 5.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.10 (M+H) +.                                                             | B |
| 147 |  <p>(2-アミノ-6-(3-(ジメチルアミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.51 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.34-5.01 (m, 1H), 2.71 (d, J = 14.8 Hz, 6H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.13 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.16-0.99 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 371.15 (M+H) +. | B |

10

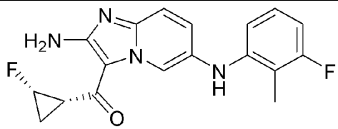
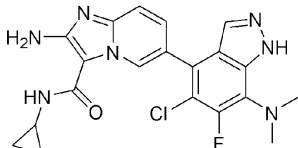
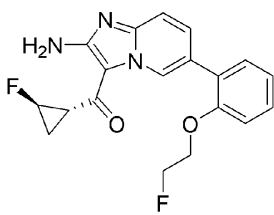
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

|     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 148 |  <p>(2-アミノ-6-((3-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46-9.28 (m, 1H), 7.57 (s, 1H) 7.37-7.33 (m, 1H) 7.33-7.29 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.25-5.01 (m, 1H), 2.12 (d, J=1.59Hz, 3H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.14-1.02 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.10 (M+H) <sup>+</sup> | Q |
| 149 |  <p>2-アミノ-6-(5-クロロ-7-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル)-N-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド</p>   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.52 (br s, 1H) 9.38 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.27 (br d, J=2.63Hz, 1H) 6.03 (s, 2H) 3.00 (br s, 6H) 2.77 (m, 1H) 0.62-0.69 (m, 2H) 0.53-0.60 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 428.10 (M+H) <sup>+</sup>                                                                | L |
| 150 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.89-9.54 (m, 1H), 7.70 (dd, J=9.07, 1.94Hz, 1H), 7.51-7.15 (m, 5H), 6.70 (br s, 2H), 5.16-4.84 (m, 1H), 4.63-4.39 (m, 2H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 1.84-1.54 (m, 1H), 1.36 (dd, J=12.69, 6.44Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 376.10 (M+H) <sup>+</sup>            | L |

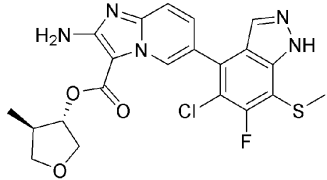
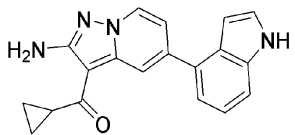
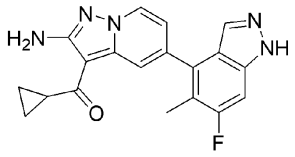
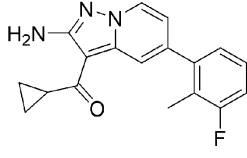
10

20

30

40

【表 1 - 5 6】

|       |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 5 1 |  <p>(3 S, 4 R) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - アミノ - 6 - (5 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (メチルチオ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸</p> | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.82 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.11, 1H), 7.53 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 6.29 - 6.56 (m, 2H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 3.80 - 4.03 (m, 4H), 2.56 - 2.64 (m, 4H), 1.05 (d, J = 7.09 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) $m/z$ 476.00 (M+H) <sup>+</sup> | R |
| 1 5 2 |  <p>(2 - アミノ - 5 - (1 H - インドル - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) (シクロプロピル) メタノン</p>                                                               | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.41 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (q, J = 2.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 1.00 - 0.97 (m, 2H), 0.94 - 0.91 (m, 2H)                                                   | S |
| 1 5 3 |  <p>(2 - アミノ - 5 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) (シクロプロピル) メタノン</p>                                      | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.23 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 0.92 - 0.82 (m, 2H)                      | S |
| 1 5 4 |  <p>(2 - アミノ - 5 - (3 - フルオ</p>                                                                                                                        | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J =                                                                                                                                                          | S |

10

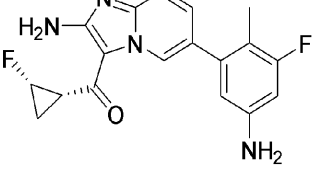
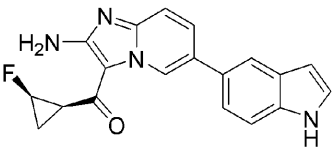
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

|       |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|       | ロ-2-メチルフェニル) ピラゾ<br>ロ [1, 5-a] ピリジン-3-<br>イル) (シクロプロピル) メタノン                                                                                                                                                    | 7. 1, 1. 6 Hz, 1 H), 6. 6<br>4 (s, 2 H), 2. 63-2. 52<br>(m, 1 H), 2. 21 (d, J =<br>2. 2 Hz, 3 H), 1. 03-0.<br>94 (m, 2 H), 0. 93-0. 8<br>2 (m, 2 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| 1 5 5 |  <p>(2-アミノ-6-((1S, 2S)-<br/>2-フルオロ-2-メチルフェ<br/>ニル) イミダゾ [1, 2-a] ピ<br/>リジン-3-イル) ((1 S, 2<br/>S) -2-フルオロシクロプロピ<br/>ル) メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 9. 50 (s, 1 H),<br>7. 48 (dd, J=9. 1, 1. 9<br>Hz, 1 H), 7. 39 (d, J =<br>8. 2 Hz, 1 H), 6. 66 (s,<br>2 H), 6. 42-6. 30 (m, 2<br>H), 5. 33 (s, 2 H), 5. 28<br>-5. 01 (m, 1 H), 2. 66-<br>2. 52 (m, 1) h, 1. 96<br>(d, J=2. 2 Hz, 3 H), 1.<br>91-1. 75 (m, 1 H), 1. 1<br>4-1. 00 (m, 1 H); LCMS<br>(エレクトロスプレー) m/z 34<br>3. 10 (M+H) +                                                                            | B |
| 1 5 6 |  <p>(2-アミノ-6-((1R-イン<br/>ドール-5-イル) イミダゾ<br/>[1, 2-a] ピリジン-3-イ<br/>ル) ((1 R, 2 R) -2-フルオ<br/>ロシクロプロピル) メタノン</p>                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 11. 21 (s, 1 H),<br>9. 85 (s, 1 H), 7. 86 (d<br>d, J=9. 1, 1. 9 Hz, 1<br>H), 7. 81 (d, J=1. 6 H<br>z, 1 H), 7. 51 (d, J=8.<br>8 Hz, 1 H), 7. 44-7. 40<br>(m, 2 H), 7. 37 (dd, J =<br>8. 5, 1. 9 Hz, 1 H), 6. 6<br>0 (s, 2 H), 6. 51 (t, J =<br>1. 9 Hz, 1 H), 5. 28-5.<br>08 (m, 1 H), 2. 67-2. 5<br>7 (m, 1 H), 1. 92-1. 83<br>(m, 1 H), 1. 14-1. 09<br>(m, 1 H); LCMS (エレクトロ<br>スプレー) m/z 335. 2 (M+<br>H) +. | L |

10

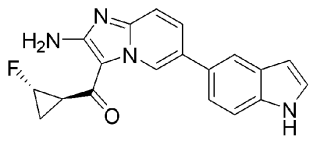
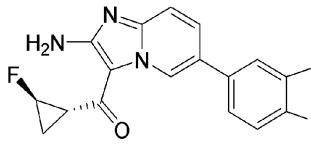
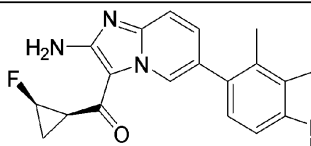
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

|       |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1 5 7 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-イン<br/>ドール-5-イル) イミダゾ<br/>[1, 2-a] ピリジン-3-イ<br/>ル) ((1R, 2S) -2-フルオ<br/>ロシクロプロピル) メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 11.21 (s, 1H),<br>9.82 (s, 1H), 7.86 (d<br>d, J=9.1, 1.9Hz, 1<br>H), 7.78 (d, J=1.6H<br>z, 1H), 7.50 (d, J=8.<br>8Hz, 1H), 7.44-7.40<br>(m, 2H), 7.37 (dd, J=<br>8.5, 1.9Hz, 1H), 6.6<br>1 (s, 2H), 6.50 (t, J=<br>1.9Hz, 1H), 5.12-4.<br>94 (m, 1H), 3.12-3.0<br>5 (m, 1H), 1.65-1.57<br>(m, 1H), 1.40-1.36<br>(m, 1H); LCMS (エレクトロ<br>スプレー) m/z 335.1 (M+<br>H) <sup>+</sup> . | L |
| 1 5 8 |  <p>(2-アミノ-6-(1H-イン<br/>ドール-5-イル) イミダゾ<br/>[1, 2-a] ピリジン-3-イ<br/>ル) ((1S, 2R) -2-フルオ<br/>ロシクロプロピル) メタノン</p>       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 11.21 (s, 1H),<br>9.78 (s, 1H), 7.86 (d<br>d, J=9.1, 1.9Hz, 1<br>H), 7.78 (d, J=1.6H<br>z, 1H), 7.50 (d, J=8.<br>8Hz, 1H), 7.44-7.39<br>(m, 2H), 7.34 (dd, J=<br>8.5, 1.9Hz, 1H), 6.6<br>0 (s, 2H), 6.50 (s, 1<br>h), 5.11-4.94 (m, 1<br>H), 3.11-3.03 (m, 1<br>H), 1.64-1.57 (m, 1<br>H), 1.40-1.36 (m, 1<br>H); LCMS (エレクトロスプレ<br>ー) m/z 335.1 (M+H) <sup>+</sup> .            | L |
| 1 5 9 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル<br/>-1H-インドール-5-イル)<br/>イミダゾ [1, 2-a] ピリジン<br/>-3-イル) ((1R, 2R) -2<br/>-フルオロシクロプロピル) メタ</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMS<br>O-d <sub>6</sub> ) δ 11.18 (s, 1H),<br>9.50 (s, 1H), 7.53 (d<br>d, J=9.1, 1.9Hz, 1<br>H), 7.41-7.38 (m, 2<br>H), 7.31 (d, J=8.2H<br>z, 1H), 7.01 (d, J=8.<br>2Hz, 1H), 6.60 (s, 2<br>H), 6.52 (s, 1H), 5.26<br>-5.07 (m, 1H), 2.61-                                                                                                                                                                   | L |

10

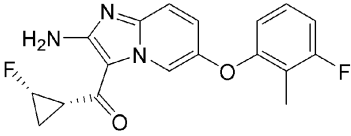
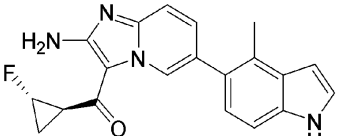
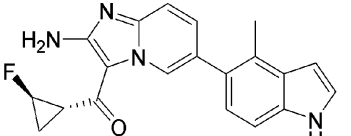
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

|       |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|       | ノン                                                                                                                                                                       | 2. 5 6 (m, 1H), 2. 4 2 (s, 3H), 1. 8 7-1. 8 0 (m, 1H), 1. 1 1-1. 0 6 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 4 9. 2 (M+H) +.                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| 1 6 0 |  <p>(2-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルフェノキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p>    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9. 3 2 (s, 1H), 7. 4 1 (d, J=1. 6 Hz, 2H), 7. 2 1 (dd, J=1 5. 0, 8. 2 Hz, 1H), 7. 0 0 (t, J=8. 8 Hz, 1H), 6. 7 4 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 6. 5 7 (s, 2H), 5. 2 3-5. 0 3 (m, 1H), 2. 5 8-2. 5 6 (m, 1H), 2. 1 9 (s, 3H), 1. 8 5-1. 7 7 (m, 1H), 1. 1 2-1. 0 6 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 4 3. 9 (M+H) +.                            | Q |
| 1 6 1 |  <p>(2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン</p> | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11. 1 7 (s, 1H), 9. 4 4 (s, 1H), 7. 5 4 (dd, J=9. 1, 1. 9 Hz, 1H), 7. 4 1-7. 3 7 (m, 2H), 7. 3 0 (d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 9 9 (d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 6 0 (s, 2H), 6. 5 2 (s, 1H), 5. 0 8-4. 9 1 (m, 1H), 3. 0 9-3. 0 0 (m, 1H), 2. 4 0 (s, 3H), 1. 6 3-1. 5 5 (m, 1H), 1. 3 7-1. 3 2 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 3 4 9. 2 (M+H) +. | L |
| 1 6 2 |                                                                                       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11. 1 7 (s, 1H), 9. 4 5 (s, 1H), 7. 5 4 (dd, J=9. 1, 1. 9 Hz, 1H), 7. 4 1-7. 3 1 (m, 2                                                                                                                                                                                                                                             | L |

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2-アミノ-6-(4-メチル-1H-インドール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン | H), 7.30 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.2 (M+H)+. |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

## 【0245】

化合物の評価

## 【0246】

RIP2キナーゼアッセイ

## 【0247】

GSTタグ付きリコンビナントヒトRIP2 (25 ng) をバッファー (40 mM Tris, 7.5; 20 mM MgCl<sub>2</sub>; 0.1 mg/ml BSA; 50 μM DTT) 中の化合物 (0.5% DMSO) 5 μL, MBP (0.5 μg/μL) 5 μL 及び ATP (25 μM) 5 μL とインキュベーションする。アッセイを、反応混合物を 96 ウェルプレートにおいて、30℃で60分間インキュベーションすることにより開始した。インキュベーション後、ADP-Glo 試薬 25 μL を加え、反応を 30℃で40分間インキュベーションして反応を停止させ、残留 ATP を分解した。ついで、検出試薬をウェル当たり 50 μL 加えることにより、ADP 生成物を ATP に変換した。発光を、Molecular device I3X プレートリーダーを使用して、室温で30分間インキュベーションした後に検出した。IC<sub>50</sub> 値を、GraphPad Prism 7 ソフトウェア及び Sigma Plot 13.0 に実装されているソフトウェアルーチンを使用して、一定範囲の阻害剤濃度で測定した一連の%阻害値から計算した。

20

30

## 【0248】

c-Abl キナーゼアッセイ

## 【0249】

ADP-Glo アッセイキットを Promega から購入した。塩化マグネシウム (MgCl<sub>2</sub>)、ウシ血清アルブミン (BSA)、エチレングリコールビス (β-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸 (EGTA)、Tween-20、1,4-ジチオスレイトール (DTT) 及びジメチルスルホキシド (DMSO) を Sigma-Aldrich から購入した。HEPES バッファーを Gibco から購入した。ABL1 キナーゼ及び Abltide を Signalchem から購入した。

40

## 【0250】

c-Abl キナーゼ活性を Promega の ADP-Glo (商標) アッセイにより測定した。このアッセイでは、His タグ付きリコンビナントヒト ABL1 (0.25 ng/μL) をバッファー (50 mM HEPES, 7.5; 10 mM MgCl<sub>2</sub>; 1 mM EGTA; 0.05% BSA; 0.01% Tween-20; 2 mM DTT) 中の化合物 (0.5% DMSO) 5 μL、Abltide (0.01 μg/μL) 5 μL 及び ATP (25 μM) 5 μL とインキュベーションする。アッセイを、反応混合物を 96 ウェルプレートにおいて、30℃で30分間インキュベーションすることにより開始した。インキュベーション後、ADP-Glo 試薬 25 μL を加え、反応を室温で40分間インキュベーションして、反応を停止させ、残留 ATP を分解した。ついで、検出試薬を

50

ウェル当たり50  $\mu$ L加えることにより、ADP生成物を、ATPに変換した。発光を、Molecular device I3Xプレートリーダーを使用して、室温で30分間インキュベーションした後に検出した。IC<sub>50</sub>値を、GraphPad Prism 7ソフトウェア及びSigma Plot 13.0に実装されているソフトウェアルーチンを使用して、一定範囲の阻害剤濃度で測定した一連の%阻害値から計算した。

【0251】

BV-2細胞のIL-6分泌

【0252】

BV-2マウスミクログリア細胞を韓国科学技術研究所(Korea Institute of Science and Technology (KIST))のBae博士から快く提供された。BV-2細胞を解凍し、10%ウシ胎児血清(FBS)及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)に浮遊させた。細胞を96ウェルプレートに $2 \times 10^4$ 細胞/ウェルで播種し、24時間接着させた。実験日に、種々の濃度のFB化合物を処理し、細胞を10  $\mu$ g/mL L18-MDPで刺激した。24時間インキュベーション後、上清をサイトカインアッセイ用に回収した。

【0253】

サイトカイン分泌量を、製造業者によって提案されているIL-6 ELISAキット(R&D system)を使用して刺激の後24時間後に測定した。450nmでの吸収をSpectraMax i3X マイクロプレートリーダー(Molecular Device)を使用して測定した。培地のためのウェルの値を減算し、各化合物濃度でのDMSO/L18-MDP-処理対照(100%)に対する%阻害値を計算した。IC<sub>50</sub>値を、GraphPad Prism 7ソフトウェア及びSigma Plot 13.0に実装されているソフトウェアを使用して、一連の%活性値から計算した。

【0254】

表2は、本発明の化合物のIC<sub>50</sub>値を示し、+は>1000 nM、++は501~1000 nM、+++は101~500 nM、++++は1~100 nMを表す。

【0255】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. BV-2 細胞の *In vitro* キナーゼ活性及び IL-6 分泌

| 実施例 | R 1 P 2<br>I C <sub>50</sub> (nM) | c - A b l<br>I C <sub>50</sub> (nM) | I L - 6<br>I C <sub>50</sub> (nM) |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 1   | +                                 | —                                   | —                                 |
| 2   | +++                               | —                                   | —                                 |
| 3   | ++++                              | —                                   | +                                 |
| 4   | +                                 | —                                   | —                                 |
| 5   | ++++                              | ++++                                | ++                                |
| 6   | +++                               | —                                   | —                                 |
| 7   | +++                               | —                                   | —                                 |
| 8   | +++                               | —                                   | —                                 |
| 9   | +++                               | —                                   | —                                 |
| 10  | +                                 | —                                   | —                                 |
| 11  | ++++                              | —                                   | —                                 |
| 12  | ++++                              | —                                   | —                                 |
| 13  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 14  | ++++                              | —                                   | —                                 |
| 15  | ++++                              | —                                   | —                                 |
| 16  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 17  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 18  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 19  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 20  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 21  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 22  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 23  | ++                                | —                                   | —                                 |
| 24  | +                                 | —                                   | —                                 |
| 25  | +++                               | —                                   | —                                 |
| 26  | +++                               | —                                   | —                                 |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

|     |      |      |     |
|-----|------|------|-----|
| 2 7 | +    | —    | —   |
| 2 8 | +++  | —    | —   |
| 2 9 | +++  | —    | —   |
| 3 0 | +    | —    | —   |
| 3 1 | +++  | —    | —   |
| 3 2 | ++++ | —    | +++ |
| 3 3 | +    | —    | —   |
| 3 4 | +++  | —    | —   |
| 3 5 | +++  | —    | —   |
| 3 6 | +    | —    | —   |
| 3 7 | +    | —    | —   |
| 3 8 | +    | —    | —   |
| 3 9 | +    | —    | —   |
| 4 0 | ++++ | ++++ | +++ |
| 4 1 | ++++ | —    | +++ |
| 4 2 | +++  | —    | —   |
| 4 3 | +++  | —    | —   |
| 4 4 | ++++ | —    | ++  |
| 4 5 | +++  | —    | —   |
| 4 6 | ++   | —    | —   |
| 4 7 | +++  | —    | —   |
| 4 8 | +++  | —    | —   |
| 4 9 | +    | —    | —   |
| 5 0 | ++++ | —    | —   |
| 5 1 | ++++ | ++++ | +++ |
| 5 2 | ++   | —    | —   |
| 5 3 | +++  | —    | —   |
| 5 4 | +    | —    | —   |

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| 5 5 | +    | —    | —    |
| 5 6 | +++  | —    | —    |
| 5 7 | ++++ | ++++ | +++  |
| 5 8 | ++++ | —    | —    |
| 5 9 | ++++ | —    | —    |
| 6 0 | ++++ | +++  | ++++ |
| 6 1 | +++  | —    | —    |
| 6 2 | +++  | —    | —    |
| 6 3 | ++++ | —    | —    |
| 6 4 | ++++ | —    | +++  |
| 6 5 | +    | —    | +    |
| 6 6 | +++  | —    | —    |
| 6 7 | ++++ | —    | ++   |
| 6 8 | ++++ | —    | +++  |
| 6 9 | ++++ | —    | ++   |
| 7 0 | +    | —    | —    |
| 7 1 | +    | —    | —    |
| 7 2 | +++  | —    | —    |
| 7 3 | ++++ | —    | +++  |
| 7 4 | ++++ | —    | +++  |
| 7 5 | ++++ | —    | ++   |
| 7 6 | ++++ | —    | —    |
| 7 7 | +++  | —    | —    |
| 7 8 | ++++ | —    | —    |
| 7 9 | ++++ | —    | +    |
| 8 0 | ++++ | —    | —    |
| 8 1 | ++++ | —    | —    |
| 8 2 | ++++ | —    | +    |

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

|       |      |      |     |
|-------|------|------|-----|
| 8 3   | ++++ | —    | +   |
| 8 4   | ++++ | —    | ++  |
| 8 5   | ++++ | —    | ++  |
| 8 6   | ++++ | —    | +   |
| 8 7   | +    | —    | —   |
| 8 8   | +++  | —    | —   |
| 8 9   | ++++ | ++++ | +++ |
| 9 0   | ++++ | —    | ++  |
| 9 1   | +++  | —    | —   |
| 9 2   | +++  | —    | —   |
| 9 3   | +    | —    | —   |
| 9 4   | ++++ | —    | +   |
| 9 5   | ++++ | —    | +   |
| 9 6   | +++  | —    | —   |
| 9 7   | ++++ | —    | —   |
| 9 8   | +    | —    | —   |
| 9 9   | +++  | —    | —   |
| 1 0 0 | ++++ | —    | +++ |
| 1 0 1 | ++++ | —    | ++  |
| 1 0 2 | ++++ | —    | —   |
| 1 0 3 | +++  | —    | —   |
| 1 0 4 | ++++ | ++++ | +++ |
| 1 0 5 | ++++ | ++++ | +++ |
| 1 0 6 | +++  | —    | —   |
| 1 0 7 | +    | —    | —   |
| 1 0 8 | +++  | —    | —   |
| 1 0 9 | +++  | —    | —   |
| 1 1 0 | ++++ | —    | ++  |

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

|       |      |      |     |
|-------|------|------|-----|
| 1 1 1 | +++  | —    | —   |
| 1 1 2 | +    | —    | —   |
| 1 1 3 | ++++ | ++++ | +++ |
| 1 1 4 | ++++ | ++++ | +++ |
| 1 1 5 | ++++ | —    | +++ |
| 1 1 6 | +++  | —    | —   |
| 1 1 7 | ++++ | —    | —   |
| 1 1 8 | ++++ | —    | —   |
| 1 1 9 | +++  | —    | —   |
| 1 2 0 | +++  | —    | —   |
| 1 2 1 | +    | —    | —   |
| 1 2 2 | +    | —    | —   |
| 1 2 3 | +++  | —    | —   |
| 1 2 4 | +    | —    | —   |
| 1 2 5 | +    | —    | —   |
| 1 2 6 | +    | —    | —   |
| 1 2 7 | +    | —    | —   |
| 1 2 8 | +++  | —    | —   |
| 1 2 9 | +++  | —    | —   |
| 1 3 0 | +++  | —    | —   |
| 1 3 1 | +++  | —    | —   |
| 1 3 2 | +++  | —    | —   |
| 1 3 3 | ++++ | —    | —   |
| 1 3 4 | ++++ | —    | —   |
| 1 3 5 | +++  | —    | —   |
| 1 3 6 | +    | —    | —   |
| 1 3 7 | +    | —    | —   |
| 1 3 8 | +    | —    | —   |

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

|       |      |   |     |
|-------|------|---|-----|
| 1 3 9 | +    | — | —   |
| 1 4 0 | +    | — | —   |
| 1 4 1 | +++  | — | —   |
| 1 4 2 | ++++ | — | —   |
| 1 4 3 | +    | — | —   |
| 1 4 4 | +++  | — | —   |
| 1 4 5 | ++++ | — | —   |
| 1 4 6 | +++  | — | —   |
| 1 4 7 | +++  | — | —   |
| 1 4 8 | +++  | — | —   |
| 1 4 9 | +    | — | —   |
| 1 5 0 | +++  | — | —   |
| 1 5 1 | +    | — | —   |
| 1 5 2 | ++++ | — | +++ |
| 1 5 3 | ++++ | — | ++  |
| 1 5 4 | ++++ | — | +   |
| 1 5 5 | ++++ | — | —   |
| 1 5 6 | ++++ | — | —   |
| 1 5 7 | ++++ | — | —   |
| 1 5 8 | ++++ | — | —   |
| 1 5 9 | ++++ | — | —   |
| 1 6 0 | +++  | — | —   |
| 1 6 1 | ++++ | — | —   |
| 1 6 2 | ++++ | — | —   |

—；未試験

10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2021/058378

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</b><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D 471/04(2006.01); A61K 31/437(2006.01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Korean utility models and applications for utility models<br>Japanese utility models and applications for utility models                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>eKOMPASS(KIPO Internal), STN (Registry, Caplus), Pubchem, google & keyword: imidazopyridine, pyrazolopyridine, RIP2 Kinase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                              | Relevant to claim No.                                                         |
| X<br>A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ARQUES, A. et al., "The reaction of 1-amino-4,6-diphenyl-2-methylthiopyridinium iodide with substituted acetonitriles", Synthesis, 1981, Vol. 1981, No. 11, pages 910-912<br>pages 910-911                                      | 1-3,14,16<br>15,17                                                            |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | US 2009-0318437 A1 (GAETA, F. C. A. et al.) 24 December 2009 (2009-12-24)<br>paragraph [0338]                                                                                                                                   | 1,2,14,16                                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SHESTAKOV, A. S. et al., "Detailed studies of the alkylation sides of pyridin-2-yl and 4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-cyanamides", Journal of heterocyclic chemistry, 2017, Vol. 54, No. 1, pages 551-560<br>page 554; scheme 4     | 1,2,16                                                                        |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RAUF, A. et al., "Synthesis, characterization, and urease inhibition of 5-substituted-8-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-2,4(3H)-diones", Medicinal chemistry research, 2012, Vol. 21, No. 1, pages 60-74<br>page 68; scheme 6 | 1,2,16                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                               |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>17 December 2021</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                 | Date of mailing of the international search report<br><b>17 December 2021</b> |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br><b>Korean Intellectual Property Office<br/>         189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon<br/>         35208, Republic of Korea</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 | Authorized officer<br><b>HAN, Inho</b>                                        |
| Facsimile No. <b>+82-42-481-8578</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                 | Telephone No. <b>+82-42-481-5373</b>                                          |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2021/058378

**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **21-24**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 21-24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: **5, 8, 9, 11, 13, 20, 22**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Claims 5, 8, 9, 11, 13, 20 and 22 are regarded to be unclear because they refer to claims which do not comply with PCT Rule 6.4 (a).
3. ☒ Claims Nos.: **4, 6, 7, 10, 12, 18, 19, 21, 23, 24**  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/IB2021/058378**

| Patent document<br>cited in search report |              |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------|----|--------------------------------------|-------------------------|--------------|----|--------------------------------------|
| US                                        | 2009-0318437 | A1 | 24 December 2009                     | AU                      | 2007-258567  | A1 | 21 December 2007                     |
|                                           |              |    |                                      | AU                      | 2007-258567  | B2 | 19 April 2012                        |
|                                           |              |    |                                      | BR                      | PI0712381    | A2 | 10 July 2012                         |
|                                           |              |    |                                      | CA                      | 2654498      | A1 | 21 December 2007                     |
|                                           |              |    |                                      | EP                      | 2038279      | A2 | 25 March 2009                        |
|                                           |              |    |                                      | JP                      | 2009-539851  | A  | 19 November 2009                     |
|                                           |              |    |                                      | JP                      | 2013-189479  | A  | 26 September 2013                    |
|                                           |              |    |                                      | JP                      | 5352452      | B2 | 27 November 2013                     |
|                                           |              |    |                                      | MX                      | 2008015616   | A  | 11 February 2009                     |
|                                           |              |    |                                      | RU                      | 2008152776   | A  | 20 July 2010                         |
|                                           |              |    |                                      | US                      | 2008-0070912 | A1 | 20 March 2008                        |
|                                           |              |    |                                      | US                      | 2010-0035920 | A1 | 11 February 2010                     |
|                                           |              |    |                                      | US                      | 7585875      | B2 | 08 September 2009                    |
|                                           |              |    |                                      | WO                      | 2007-146087  | A2 | 21 December 2007                     |
|                                           |              |    |                                      | WO                      | 2007-146087  | A3 | 20 March 2008                        |
| US                                        | 4097483      | A  | 27 June 1978                         | AU                      | 474413       | B2 | 22 July 1976                         |
|                                           |              |    |                                      | AU                      | 8554175      | A  | 22 July 1976                         |
|                                           |              |    |                                      | CA                      | 1055494      | A  | 29 May 1979                          |
|                                           |              |    |                                      | DE                      | 2546196      | A1 | 06 May 1976                          |
|                                           |              |    |                                      | FR                      | 2289192      | A1 | 28 May 1976                          |
|                                           |              |    |                                      | FR                      | 2289192      | B1 | 10 November 1978                     |
|                                           |              |    |                                      | GB                      | 1528807      | A  | 18 October 1978                      |
|                                           |              |    |                                      | JP                      | 51-054583    | A  | 13 May 1976                          |
|                                           |              |    |                                      | US                      | 4028370      | A  | 07 June 1977                         |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

## フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 8 E

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1. T W E E N

大韓民国 キョンギド 1 6 8 3 2 ヨンインシ スジグ プンドクチョンロ 1 7 1 ボンギル 9 1  
0 1 - 1 2 0 3

(72)発明者 リム, キョンスン

大韓民国 キョンギド 1 6 7 1 2 スウォンシ ヨントング ヨントンロ 5 1 4 ボンギル 5 3 1  
1 0 - 8 0 1

(72)発明者 パク, アヨン

大韓民国 キョンギド 1 3 5 0 2 ソンナムシ プンダング チャンミロ 1 7 3 4 0 5

(72)発明者 ゴーラクシュナート, ガデー チャンデフ

大韓民国 0 2 7 9 3 ソウル ソンブクグ ウォルゴクロ 1 8 ギル 1 2 - 5

(72)発明者 ナム, ファジュン

大韓民国 プサン 4 8 2 7 0 スヨング スヨンロ 6 3 6 ボンギル 4 6

(72)発明者 チョン, ヨングク

大韓民国 キョンギド 1 3 3 5 5 ソンナムシ チュンウォング サンソンドロ 1 3 6 1 1 0 6

(72)発明者 ファン, イェジン

大韓民国 キョンギド 1 5 5 0 5 アンサンシ サンノクグ サムニロ 2 4 1 0 2 - 2 0 6

(72)発明者 キム, チェウン

大韓民国 キョンギド 1 6 8 2 2 ヨンインシ スジグ ドンチョンロ 1 5 3 ボンギル 6 1 4 0  
8 - 6 0 1

(72)発明者 キム, ミソン

大韓民国 キョンギド 1 3 5 3 2 ソンナムシ プンダング パンギョヨクロ 9 8 7 0 6 - 1 0 0 3

(72)発明者 ヤン, インヤン

大韓民国 0 6 7 5 1 ソウル ソチョグ パウメロ 1 0 3 1 1 2 - 5 0 1

F ターム (参考) 4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 HH03 HH04 HH05 HH06

HH10 JJ02 KK04 KK08 LL07 LL08 PP03 PP04 PP06 PP07 PP09

PP12 PP14 PP15 PP17 PP18 PP19 QQ04

4C072 MM02

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16

ZB08 ZB11